



THE LATEST IDEAS OF MEDICAL AND BIOLOGICAL DEVELOPMENTS AND IMPROVEMENT OF PSYCHOLOGICAL

Collective monograph

ISBN 979-8-89145-202-2

DOI 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4

BOSTON(USA)-2023

ISBN – 979-8-89145-202-2

DOI – 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4

*The latest ideas of medical and
biological developments and
improvement of psychological
sciences by scientists*

Collective monograph

Boston 2023

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 979-8-89145-202-2

DOI – 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4

Authors – Bereziuk O., Vasenko T., Hrynychak N., Sprut O., Kurdil N., Бортний М., Бірюков В.С., Ковтун Л., Savychuk O., Zaitseva E., Shapovalova G., Chebotarova H., Stoyanov O., Andreeva T., Prokopovych I., Логвіновська Л.М., Тертична Н.А., П'янківська Л., Stasevych M., Сергета І.В., Baieva O., Kovalenko O., Zelentsova S., Kryvenko Y., Svizhak V.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the Shupik National Healthcare University of Ukraine.

Slabkyi Hennadii – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University.

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2023 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2023 by the International Science Group and authors.

Cover design: International Science Group(isg-konf.com). ©

Cover art: International Science Group(isg-konf.com). ©

All rights reserved. Printed in the United States of America. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted, in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher. The content and reliability of the articles are the responsibility of the authors. When using and borrowing materials reference to the publication is required.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe and Ukraine. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science.

The recommended citation for this publication is:

The latest ideas of medical and biological developments and improvement of psychological sciences by scientists: collective monograph / Bereziuk O., Vasenko T., Hrynychak N., Sprut O. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2023. 221 p. Available at : DOI –10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4

TABLE OF CONTENTS

1. BIOLOGY		
1.1	<p>Bereziuk O.¹, Vasenko T.², Hrynychak N.², Sprut O.²</p> <p>THE LEVELS STUDY OF MICROBIOLOGICAL CONTAMINATION OF GROUNDWATER AROUND THE LANDFILL OF MUNICIPAL SOLID WASTE</p> <p>¹ Department Security of Life and Pedagogic of Security, Vinnytsia National Technical University</p> <p>² Department of Medical Biology, National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsia</p>	6
2. CLINICAL MEDICINE		
2.1	<p>Kurdil N.¹</p> <p>MODERN FEATURES OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL, LABORATORY AND PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF NARCOTIC POISONING</p> <p>¹ SE " L.I. Medved's Research Center of preventive toxicology, food and chemical safety of the Ministry of Health of Ukraine"</p>	13
2.2	<p>Бортний М.¹</p> <p>НЕВІДКЛАДНА РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СТОРОННІХ ТІЛ, ЗАХВОРЮВАНЬ ТА УШКОДЖЕНЬ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ (БАЗОВІ ПРИНЦИПИ)</p> <p>¹ кафедра рентгенології та радіології, Харківський національний медичний університет</p>	35
2.3	<p>Бірюков В.С.¹</p> <p>СПІРНІ ПИТАННЯ МЕДИЧНОГО АУДИТУ</p> <p>¹ Одеський національний медичний університет</p>	57
2.3.1	ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ	59
2.3.2	ПОНЯТТЯ ПРО АУДИТ СИСТЕМ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ	60
2.3.3	РИЗИКИ АУДИТУ. КОНЦЕПТУАЛЬНИЙ ПІДХІД	65
2.3.4	МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИЧИНИ РИЗИКІВ АУДИТОРСЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ	68
2.3.5	ЕТИЧНА ПРИРОДА АУДИТОРСЬКИХ РИЗИКІВ	69
2.3.6	КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЯКОСТІ МЕТОДУ ПРОВЕДЕННЯ АУДИТУ СМЯ	80
2.3.7	ВИРІШЕННЯ ЕТИЧНИХ КОНФЛІКТІВ	87
2.3.8	ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ АУДИТОРСЬКОЇ ЛАНКИ. ЗАГАЛЬНІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ	89

2.4	Ковтун Л. ¹ РОЛЬ ЖИРОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГІЇ ¹ Кафедра дерматології та венерології, Одеський національний медичний університет	92
3.	DENTISTRY	
3.1	Savychuk O. ¹ , Zaitseva E. ¹ , Shapovalova G. ¹ LABORATORY METHODS OF RESEARCH IN THE DIAGNOSIS OF ORAL MUCOSA DISEASES. CYTOLOGICAL METHOD ¹ Department of Pediatric Dentistry, Bogomolets National Medical University	107
4.	DISEASES	
4.1	Chebotarova H. ¹ , Stoyanov O. ² , Andreeva T. ³ , Prokopovych I. ¹ DEGENERATIVE AND STENOTIC CHANGES IN THE CERVICAL SPINE OF MAMMALS ¹ National University "Odesa Polytechnic". IMI, Odesa, Ukraine ² ONMedU, Odesa, Ukraine ³ Black Sea National University named after Petro Mohyla. Mykolaiv. Ukraine	114
5.	MEDICAL PSYCHOLOGY	
5.1	Логвіновська Л.М. ¹ , Тертична Н.А. ¹ ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНИХ ПЕРЕЖИВАНЬ УКРАЇНСЬКОЇ МОЛОДІ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВИХ ЗЛОЧИНІВ РОСІЇ В УКРАЇНІ ¹ кафедра загальної і медичної психології НМУ імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна	127
5.2	П'янківська Л. ¹ ФАНТОМНИЙ БІЛЬ У ОСОБИ З АМПУТОВАНОЮ КІНЦІВКОЮ: СУТНІСТЬ ТА НАПРЯМИ НАДАННЯ ПСИХОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ¹ State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine	135
5.2.1	ФІЛОСОФСЬКЕ БАЧЕННЯ ФАНТОМНОГО БОЛЮ ОСОБИСТОСТІ	136
5.2.2	ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ФАНТОМНОГО БОЛЮ В ЛЮДИНИ З АМПУТОВАНОЮ КІНЦІВКОЮ	139
5.2.3	КОНЦЕПЦІЇ РОЗВИТКУ ФАНТОМНОГО БОЛЮ	139
5.2.4	ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОЯВІВ ФАНТОМНОГО БОЛЮ	142
5.2.5	ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ПСИХОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ОСОБАМ З ФАНТОМНИМИ БОЛЯМИ	147

6. PHARMACY		
6.1	<p>Stasevych M.¹</p> <p>BEYOND TRADITIONAL APPLICATIONS: REPOSITIONING MEDICINES FOR ENHANCED HEALTH CARE</p> <p>¹ Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University</p>	159
7. PREVENTIVE MEDICINE		
7.1	<p>Сергета І.В.¹</p> <p>ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ПРОФЕСІЙНОЇ АДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ</p> <p>¹ кафедра загальної гігієни та екології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова</p>	176
8. THEORETICAL MEDICINE		
8.1	<p>Baieva O.¹, Kovalenko O.¹, Zelentsova S.¹, Kryvenko Y.¹, Svizhak V.¹</p> <p>CONCEPTUAL PRINCIPLES FOR REFORMING THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF MEDICAL CARE IN UKRAINE</p> <p>¹ Department of Public Health and Microbiology, PHEE «Kyiv Medical University»</p>	186
REFERENCES		197

SECTION 1. BIOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.1.1

1.1 The levels study of microbiological contamination of groundwater around the landfill of municipal solid waste

Environmental safety and health protection are threatened by municipal solid waste (MSW) [1-3], which is a mixture of components, in contrast to construction waste, which is mostly homogeneous and relatively easily processed [4, 5]. In Ukraine, the annual volume of municipal solid waste generation exceeds 54 million m³, the main part of which is buried in 6,107 landfills with an area of almost 7,700 hectares and is only partially processed or disposed of at waste incineration plants, in contrast to highly developed countries in which modern technologies have been widely adopted processing and disposal of MSW [6]. During the period 1999-2014, the total area of landfills in Ukraine tripled. The area of overloaded landfills that violate environmental safety standards has almost doubled and more than tripled, threatening environmental pollution (atmosphere, hydrosphere, and lithosphere), in particular due to bacteriological contamination of soils [7] and groundwater with microorganisms (*Escherichia coli* bacteria, streptococci, staphylococci and roundworms), which are causative agents and carriers of diseases [8-12], adjacent land plots [13], groundwater and sources of drinking water. Due to the passage of biological processes in the layer of MSW, their burial sites are also sources of long-term negative impact on the environment by landfill gas, which contains greenhouse gases and toxic substances [14-20] and highly toxic leachate [21-23], therefore, to reduce the rate of growth of areas landfills and their negative impact on the environment perform the technological operation of MSW compaction during loading into a garbage truck [24, 25]. Dewatering of municipal solid waste will also contribute to the decrease in the rate of growth of landfill areas [26].

According to the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 265, the list of priority directions for municipal solid waste management in Ukraine includes ensuring the organization of control over active and closed MSW landfills to prevent

harmful effects on the environment and human health [27].

Prognostic mathematical models of the volumes of municipal solid waste generation and the areas of landfills in Ukraine are given in the article [28], with the help of which it was established that the total area of landfills, as well as those that do not meet eco-safety standards, increases over time approximately according to an exponential law, and the area of overloaded landfills, both those that meet and those that do not meet eco-safety standards, grows almost linearly every year. To reduce the rate of growth of landfill areas, a technological operation of municipal solid waste compaction is performed during loading into a garbage truck [24, 25]. More efficient use of the landfill area provides a high municipal solid waste compaction factor [29, 30].

The article [31] provides data on the concentrations of saprophytic bacteria in the 0-20 cm layer of sod-slightly podzolic soil adjacent to municipal solid waste disposal sites. In work [32], the value of the sanitary and bacteriological composition of MSW is given. In the article [33], opportunistic and pathogenic types of microorganisms in deposited waste were identified, the qualitative and quantitative composition of microorganisms that decompose organic substances in MSW at different stages of their life cycle was determined.

Work [34] is devoted to cost modeling of anaerobic decomposition of municipal solid waste. The article [35] considers the possibility of using fertilizers obtained by composting municipal solid waste, the prevalence of which is studied in [36]. The authors of the work [37] provide data on changes in the sanitary and bacteriological composition of MSW during composting. In the materials of the article [13], a wider nomenclature of the sanitary and bacteriological composition of municipal solid waste in spring (*Escherichia coli* bacteria, streptococci, staphylococci, and roundworms) was revealed due to the presence of staphylococci and ascaris, which were absent in MSW during summer composting. Pathogenic bacteria that are carriers of various diseases, such as hepatitis, tuberculosis, dysentery, ascariasis, respiratory, allergic, skin and other diseases, develop in the MSW environment alongside saprophytic ones [38]. In the article [39], using the Box-Wilson multifactorial experiment planning method, the

regression dependence of the activity of biological processes in MSW on the degree of their compaction over time was determined, with the help of which it was established that the activity of biological processes in municipal solid waste depends most on their density, least on time.

In work [40], the regression degree dependences of the prevalence of different classes of diseases in the adult population of settlements adjacent to the place of municipal solid waste removal from the distance to the landfill were determined, which were used to determine the safe distance of placement of MSW landfills from settlements based on the prevalence of respiratory diseases and system diseases blood circulation. In the article [41], mathematical models of the dependence of the concentrations of only saprophytic bacteria in the soil on the distance to the MSW disposal site were built, which made it possible to establish that as the landfill approaches, the concentration of saprophytic aerobic bacteria, necessary for the biochemical reactions of the decomposition of the organic fraction of MSW in the places of their disposal, significantly decreases and self-cleaning of the soil from foreign organic substances. In work [42] it is stated that traditionally the urban environment solves the problem of waste accumulation at the expense of rural areas, as a result of which the problem of pollution of the latter arises, namely the deterioration of the quality of soil, water, air, and it is also established that the MSW landfill can be the cause of the deterioration of the quality of drinking water and sanitary-hygienic condition of soils in the surrounding rural areas.

In the table 1 shows the levels of pollution according to the microbiological indicator of total coliforms of groundwater, obtained according to DSTU 5667-1-2003, DSTU 5667-2-2003, MV 10.2.1.1-113-2005, from the distance to the Myronivsky MSW landfill (Myronivka, Obukhivsky District, Kyiv region), the soil type of which refers to loams with layers of sandy loam and fine-grained sands with the purpose of "disposal of municipal solid waste" [42]. The level of groundwater to the design bottom of the landfill reaches 10 m in its upper part, 8.5 m in the middle part, and 3.62 m in the lower part. The aquifer is fed by infiltration of atmospheric precipitation. The data are given for total coliforms (TC), as well as for the total microbial count (TMC), which

is an indirect indicator of bacterial water pollution, as it characterizes the total content of microorganisms in water without their qualitative characteristics and is determined by the number of colony-forming units (CFU) per unit of volume of the dry weight of the material under study. Based on the data in the table. 1, it was planned to obtain paired regression dependences of the levels of microbiological bacteriological soil contamination on the distance to the landfill site.

Table 1

Levels of microbiological contamination of groundwater depending on the distance to the municipal solid waste landfill [42]

Distance to the MSW landfill, m	700	800	1100	1500
TC, CFU/100cm ³	291	258	50	0
TMC, CFU/cm ³	720	743	156	87

The regression was carried out on the basis of linearizing transformations, which allow to reduce the non-linear dependence to a linear one. The coefficients of the regression equations were determined by the method of least squares using the developed computer program "RegAnalyz", which is protected by a certificate of copyright registration for the work [43], and is described in detail in the works [44, 45].

The "RegAnalyz" program allows you to carry out regression analysis of the results of univariate experiments and other pairwise dependencies with the selection of the best type of function from the 16 most common options according to the criterion of the maximum correlation coefficient with saving the results in MS Excel and Bitmap format.

The results of the regression analysis are shown in Table 2, where the cells with the maximum values of the correlation coefficients R for each of the functions are marked in gray.

So, according to the results of the regression analysis based on the data in the table 1, the following regression dependencies [46, 47] were finally accepted as the most adequate:

$$\ln(TC) = 5.702 - 8.733 \cdot 10^{-22} x^7 \quad [\text{CFU}/100\text{cm}^3]; \quad (1)$$

or

$$TC = e^{5.702 - 8.733 \cdot 10^{-22} x^7} \quad [\text{CFU}/100\text{cm}^3], \quad (2)$$

$$TMC = \frac{1}{1.338 \cdot 10^{-5} x - 0.008559} \quad [\text{CFU}/\text{cm}^3], \quad (3)$$

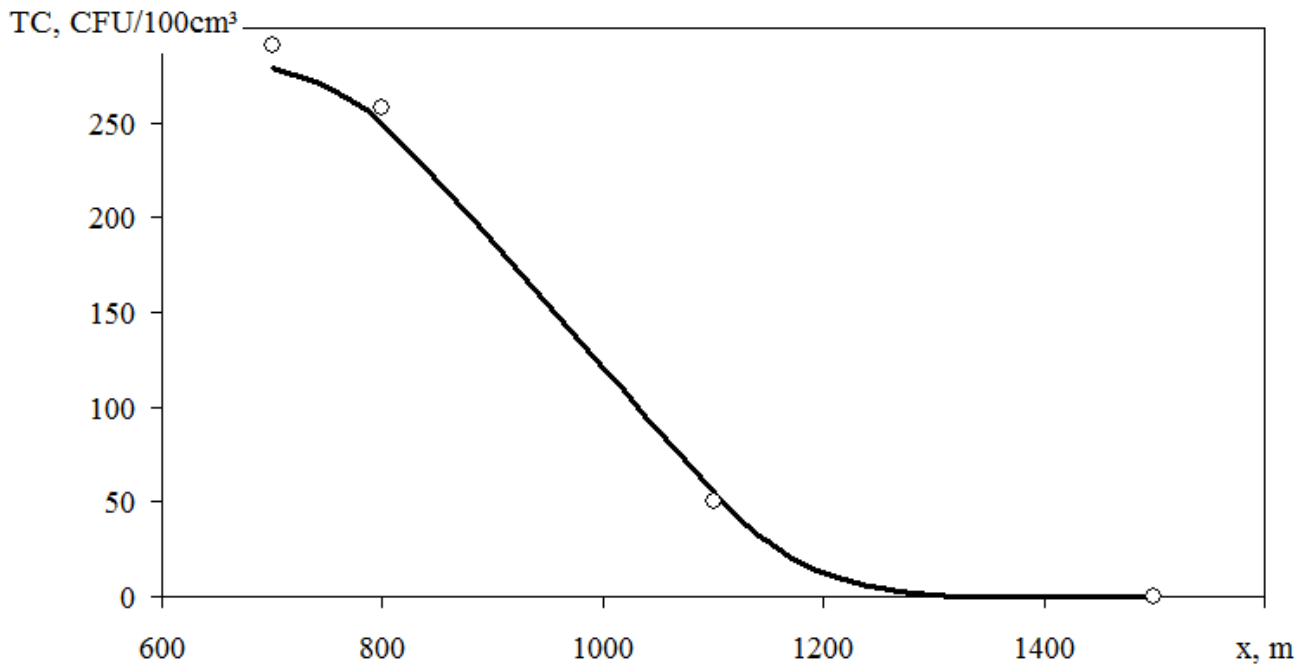
where TC – total coliforms, $\text{CFU}/100\text{cm}^3$; TMC – total microbial count, CFU/cm^3 ; x – distance to the landfill site, m.

Table 2

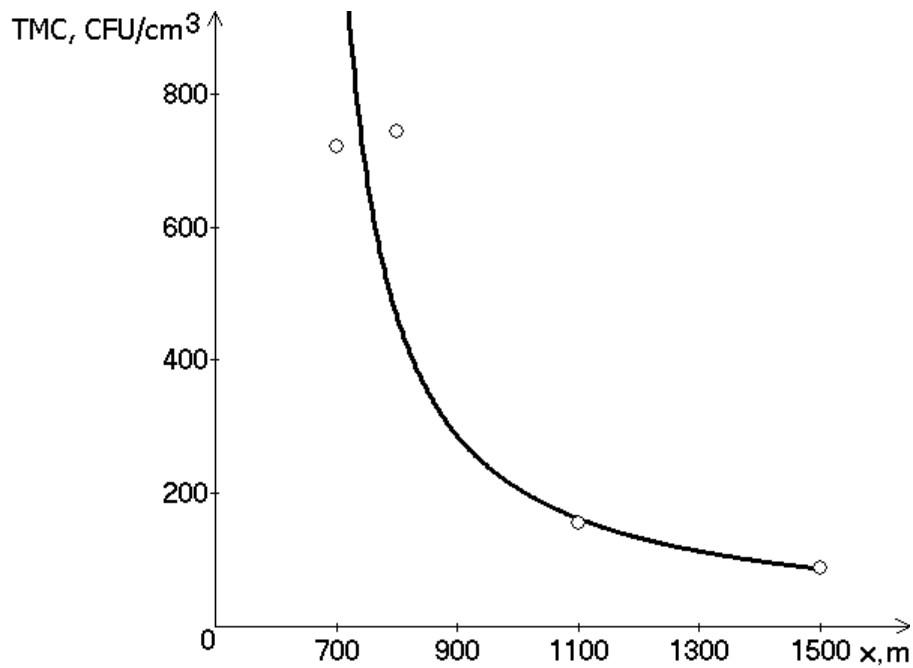
Results of the regression analysis of the level of microbiological contamination of groundwater from the distance to the municipal solid waste landfill

No	Type of regression	Correlation coefficient R		No	Type of regression	Correlation coefficient R	
		$TC = f(x)$	$TMC = f(x)$			$TC = f(x)$	$TMC = f(x)$
1	$y = a + bx$	0.92766	0.91361	9	$y = ax^b$	0.88661	0.97186
2	$y = 1 / (a + bx)$	0.75243	0.99259	10	$y = a + b \cdot \lg x$	0.88661	0.93677
3	$y = a + b / x$	0.83841	0.94702	11	$y = a + b \cdot \ln x$	0.88661	0.93677
4	$y = x / (a + bx)$	0.64041	0.98919	12	$y = a / (b + x)$	0.75243	0.99258
5	$y = ab^x$	0.92766	0.96027	13	$y = ax / (b + x)$	0.61777	0.96641
6	$y = ae^{bx}$	0.92766	0.96027	14	$y = ae^{b/x}$	0.77559	0.97118
7	$y = a \cdot 10^{bx}$	0.92766	0.96027	15	$y = a \cdot 10^{b/x}$	0.77548	0.97118
8	$y = 1 / (a + be^{-x})$	0.92766	0.96027	16	$y = a + bx^n$	0.99996	0.88052

In fig. 1 shows the actual and theoretical graphical dependences of the levels of microbiological contamination by total coliforms and the total microbial count of groundwater on the distance to the landfill site.



a)



b)

Figure 1. Change in the level of microbiological contamination of groundwater depending on the distance to the municipal solid waste landfill: a) total coliforms; b) by the total microbial count

A comparison of actual and theoretical data showed that the theoretical levels of contamination by total coliforms and by the total microbial count of groundwater from the distance to the landfill site, calculated using regression equations (2) and (3), do

not significantly differ from the data given in the work [43], which confirms the previously determined accuracy of the obtained dependencies at the level of 0.99996 and 0.99259, respectively.

By substituting the normative value of $TC = 1 \text{ CFU}/100\text{cm}^3$ [43] into the regression equation (2), we determine the safe distance of landfill sites from sources of drinking water based on the indicator of contamination with total coliforms

$$x_{TC} = \sqrt[7]{\frac{5.702 - \ln(TC)}{8.733 \cdot 10^{-22}}} = \sqrt[7]{\frac{5.702 - \ln 1}{8.733 \cdot 10^{-22}}} \approx 1307 \text{ (m)}.$$

By substituting the normative value of $TMC = 100 \text{ CFU}/\text{cm}^3$ [43] into the regression equation (3), we determine the safe distance of placement of MSW landfills from sources of drinking water based on the total microbial count

$$x_{TMC} = \frac{74738}{TMC} + 639.7 = \frac{74738}{100} + 639.7 \approx 1387 \text{ (m)}.$$

Based on the obtained values, we will determine the safe distance of landfill sites from drinking water sources based on the indicator of the level of microbiological contamination of groundwater

$$x = \max(x_{TC}, x_{TMC}) = \max(1307, 1387) = 1387 \text{ (m)}.$$

So, the regression dependences of the levels of microbiological contamination by total coliforms and the total microbial count of groundwater on the distance to the municipal solid waste landfill were determined, which were used to determine the safe distance of placement of solid waste landfills from sources of drinking water based on the indicator of the level of microbiological contamination of groundwater.

SECTION 2. CLINICAL MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.2.1

2.1 Modern features of epidemiology, clinical, laboratory and pathohistological diagnosis of narcotic poisoning

The permanent distribution of narcotic and psychotropic substances (hereinafter -NPS) in the world has reached the scale of a global medical and social problem, the solution of which requires international efforts. The constant expansion of the spectrum of NPS complicates the process of their monitoring and risk assessment for public health, as confirmed by Poison Control Centres in the USA, EU countries and many other countries of the world [48-52]. At the same time, according to the Kyiv Toxicology Center, the number of poisonings involving illegal methadone, heroin, buprenorphine, and other opioids, which are often combined by drug users with benzodiazepines, amphetamine, cocaine, various psychotropic substances, and ethanol, has increased significantly in recent years [53-54].

The variety of NPS and their combinations cause the appearance of atypical symptoms in victims, which significantly complicates medical care and causes fatal consequences. The current situation requires a significant strengthening of the capacities of clinical and forensic toxicology laboratories in the implementation of toxicological and analytical screening with the involvement of modern highly efficient methods of chromatography and chromat-mass spectrometry for the identification of new NPS and their biomarkers. Unfortunately, technical and financial limitations allow identification of only a limited range of NPS, which is the reason for the low level of detection and untimely notification of state authorities on the appearance of new NPS with dangerous properties.

Today, in Ukraine, acute poisoning by narcotics is an extremely urgent medical and social problem that is far from being resolved, therefore, there is obviously a need for an in-depth study of the reasons for the increase in fatal poisoning cases in order to prevent them in a timely manner.

For many years, the analysis of cases of fatal poisoning by NPS was carried out with the involvement of epidemiological, clinical, forensic and laboratory methods of research, which was aimed at finding measures to improve the efficiency of the health care system in providing medical assistance for acute household poisoning.

During 2015-2019, the medical data of patients treated with the diagnosis: "Acute narcotic poisoning" (MKX-10:T40.0-T40.3) in the toxicological center of the Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (hereinafter - Toxicological Center); statistical data of the State Statistics Service of Ukraine (hereinafter - Derzhkomstat) according to the indicator: "Deaths related to drug use and mortality among drug users" (2018) [55]; statistical data and analytical reports of the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) [56]; statistical data of the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine [57]; data from the reports of the Bureau of Forensic Medical Examinations. Research was carried out in accordance with the plan of research work (state registration number - 0112U001133) and in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research" (1964 p.).

From the mid-1980s to the present day, drugs have turned from isolated and "exotic poisonings" into a dominant group of poisonous substances, the share of which in the total structure of poisonings has reached 42%.

On average, the Toxicological Center provides medical assistance to 2,500 adult patients with acute poisoning of chemical etiology in a hospital, 1,500 patients - on an outpatient basis, round-the-clock telephone consultations and visits of consulting doctors to other hospitals in Kyiv. Toxicological studies on the content of NPS are carried out around the clock, on average; about 25-30 thousand studies of biological material (blood and urine) are performed during the year.

Over the past five years, toxicologists have been studying synthetic and semi-synthetic opioids, psychostimulants, smoking mixtures, sedatives or hypnotics, the diversity of which in terms of chemical composition and specific effects cannot be compared with traditional drugs. In parallel with the emergence of new NPS, the

number of poisonings associated with the simultaneous (combined) intake of NPS of various groups, pharmaceuticals and ethanol is increasing.

According to the results of the study of the chemical composition of the urine of patients admitted to the Toxicological Center during 2015-2019, more than 40 groups of substances that led to acute poisonings were found. Drugs of different groups, psychotropic substances used mainly to enhance or prolong the narcotic effect and medicinal products, mainly anti-inflammatory and analgesic, were present in various combinations. Over the past five years, the number of positive tests for opioids has increased 2.3 times, led by illegal home-made drugs: methadone, heroin and morphine. In the structure of psychotropic substances, an increase in the number of positive tests confirming the presence of benzodiazepines, barbiturates, amphetamine, marijuana, and phenothiazine was noted.

In parallel with the changes in the structure of the NPS, the dynamics of the hospital mortality rate (the ratio of the number of deaths from poisoning to the number of those discharged during the year in %) was noted. If the average indicators of hospital mortality in acute poisonings of chemical etiology during the study period were within $3.85 \pm 0.65\%$, then the mortality from NPS poisoning increased by 1.8 times over 5 years. The majority of the dead are men aged 18 to 45.

According to the results of clinical and forensic studies, the main causes of fatal consequences are considered to be: a high dose of poison, the development of complications (post-resuscitation disease, pneumonia, rhabdomyolysis, acute renal failure, etc.), and background concomitant pathology.

It is important to note that the number of deaths from drug poisoning (overdoses) that occurred outside hospitals significantly exceeds the number of deaths in hospital conditions. According to the State Statistics Service of Ukraine for 2014-2018, 1,365 deaths were registered as a result of NPS poisoning. In 2018, 399 cases of deaths related to the use of narcotics and poisoning by them were recorded in Ukraine in 2018, of which 64 (16.04%) cases were related to mental and behavioral disorders due to consumption of narcotics and 335 (98.82%) cases related to external causes of death related to use, namely poisoning or overdoses (Fig. 1).

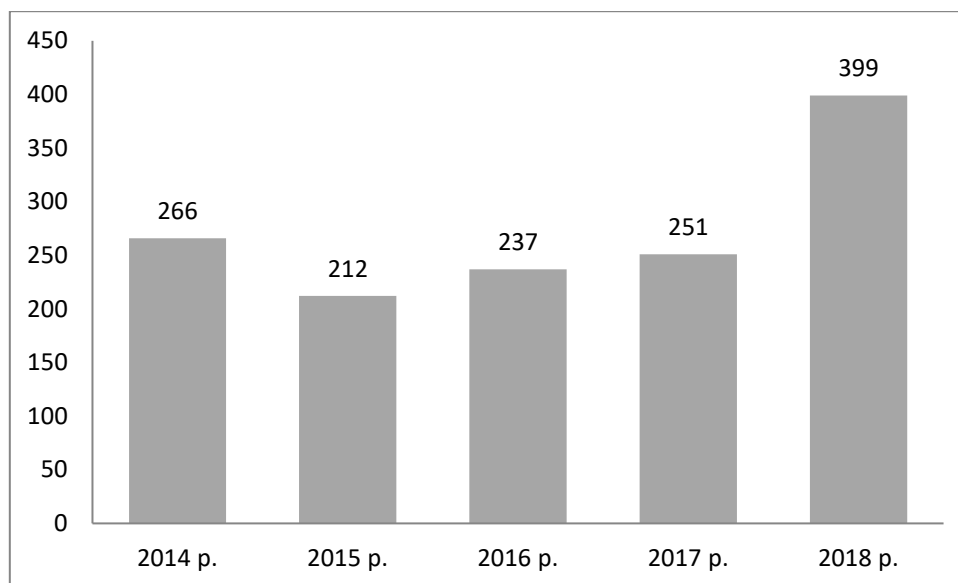


Figure 1. Dynamics of the number of deaths related to poisoning with NPS for 2014-2018 (Source: data of the State Statistics Committee of Ukraine for 2018).

In Ukraine, in 2018, the frequency of deaths related to the use of NPS and poisoning by them, among the population aged 15 to 64, was 10 people for every 1,000,000 population. The breakdown of deaths by gender in 2018 shows that 90.5% were men (361 cases) and 9.5% were women (38 cases). By age group, the largest number of deaths in 2018, namely, 340 cases (85.2%), occurred in the age group of 25-44 years, 13 cases in the age group of 15-24 years, and 46 cases among persons aged 45 and more.

Deaths related to mental and behavioral disorders due to the use of NPS (64 cases) consisted of two causes of death (by ICD-10 codes): 43 cases were related to the abuse of opioids and 21 cases to the abuse of several drugs and other psychotropic substances.

355 cases of death from poisoning by NPS were investigated, it was found that opioid poisoning accounted for 153 cases (codeine and morphine – 54 cases (43.1%), methadone – 76 cases (21.4%), opium – 15 cases (4.2%), synthetic opioids – 8 cases (2.3%).

144 cases of death from poisoning by other drugs were studied, including 31 (21.5%) cases of poisoning by psychodysleptics (hallucinogens), 2 (1.4%) cases of poisoning by cocaine and 5 (3.5%) cases of poisoning by psychostimulants.

According to state statistics, the number of deaths from drug poisoning in 2018 increased by 1.5 times compared to 2017. In particular, methadone poisoning increased by 2.5 times, and poisoning by unidentified drugs increased almost 3 times.

According to the intention of the action, the cases of death were distributed as follows: 268 cases of death – accidental poisoning; 66 cases of death – poisoning with an unspecified intention; 1 case of death – self-poisoning.

According to the Bureau of Forensic Medical Examinations (hereinafter – Forensic Bureau), the number of deceased persons with psychotropic substances found in their biological material was 427 cases, of which 119 cases were related to opioids, 104 cases – medicinal products containing NPS or precursors, 64 cases - unidentified substances, 56 cases attributed to the simultaneous intake of several NPS, 49 to sedative or hypnotic substances, 20 to stimulants, 11 to hallucinogens, and 2 cases each to the group of cannabinoids and cocaine.

Analyzing the ranges of age groups for which the presence of psychoactive substances in biological material was established in Forensic Bureau, it should be noted that almost 76.1% (325 cases) belonged to the group from 25 to 44 years of the total number of cases (427 cases). Regarding the structure of cases by gender, 84.8% (362 cases) were male, and 15.2% (65 cases) were female.

The share of opioids was 28% of all established facts of the presence of psychotropic substances in biological material, 24.4% accounted for drugs containing NPS or precursors, 15% for substances that were not identified, the rest consisted of other psychoactive substances.

If we compare the data on cases of death based on the biological material to the cases of death associated with their use and poisoning by them, it can be noted that the ranges of age groups coincide ($p \leq 0.05$), that is, in both data samples, more than 75% of all cases belonged to the age group from 25 years to 44 years.

Comparing the data of the Derzhkomstat with the data provided by the Forensic Bureau by gender, we state that more than 80% of individuals in both samples were male. And only in the cross-section of the NPS spectrum, the analyzed data have certain

discrepancies ($p > 0.1$), but in both data samples, opioids belong to the most common group among NPS.

During 2019, in Ukraine, the results of the implementation of the Strategy of the state policy on drugs for the period until 2020 (hereinafter referred to as the Strategy) were summarized, which determined the directions and mechanisms of reducing the illegal circulation of drugs and ensuring their availability for medical purposes. Thus, with the aim of increasing the availability of pre-medical care for drug addicts and preventing their death in case of opioid overdose, by order of the Ministry of Health of Ukraine dated 15.01.2018 No. 65, registered in the Ministry of Justice of Ukraine on 06.02.2010 under No. 150/31602, the drug "Naloxone" (INN - naloxone hydrochloride) was allowed to be dispensed from pharmacies in the amount of 2 mg without a prescription [58].

In order to improve the provision of first aid to persons in emergency situations, the order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 8, 2018 No. 1833, registered in the Ministry of Justice of Ukraine on December 28, 2018 under No. 1500/32952, approved the procedure for providing first aid to persons with suspected opioid overdose, according to which emergency rescuers rescue services, employees of the state fire protection, policemen, pharmaceutical workers, conductors of passenger cars, flight attendants and other persons who do not have a medical education, but according to their official duties must possess practical skills in providing first aid, are allowed to use Naloxone on persons with suspected opioid poisoning [59].

During 2018-2020, based on the results of monitoring the situation with drug trafficking, the Ministry of Health of Ukraine brought the List of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors into compliance with international treaties of Ukraine, more than 150 new substances were included in the List. At the same time, discussions continue regarding the prospects of legalizing medical cannabis in Ukraine for medical purposes.

On this issue, the Ministry of Health of Ukraine considers it expedient to provide access to pain-relieving therapy, in particular cannabis-based, to palliative patients.

Also, the Ministry of Health of Ukraine is planning a number of measures that will facilitate patients' access to medical products within the framework of hospice palliative care (this was included in the program of activities of the Ministry of Health of Ukraine for 2021 approved by the Government). In particular, it was planned to include painkillers in the government's reimbursement program and allow the receipt of drugs by electronic prescription.

Also, the Ministry of Health of Ukraine planned to adapt the licensing conditions to EU requirements, in the part that concerns obtaining a license to participate in the reimbursement program. At the same time, it was planned to significantly strengthen state control. In the near future, the Ministry of Health of Ukraine, together with the State Medical Service, plans to approve the application form and instructions for submitting applications for quotas for the production, manufacture, storage, import into and export from the territory of Ukraine of narcotic drugs, psychotropic substances for scientific and medical purposes.

Unfortunately, the regulatory measures planned to be implemented by the Ministry of Health of Ukraine in the near future are unable to prevent the spread of narcotics in Ukraine and the demand for them among young people. The problems of material and financial support of specialized departments and centers that provide emergency medical aid for NPS poisonings and the needs of toxicological laboratories, which should serve hospitals and toxicological laboratories of the Forensic Bureau, remain unresolved.

Thus, the results of epidemiological, clinical, forensic and laboratory studies carried out by various state institutions in the period 2014-2019 testify to the threatening dynamics of an increase in both the number of cases of NPS poisoning and their variety, as a result of which there is a progressive increase in mortality rates, mainly among the male population aged 25-44. It is also important to note that the injection of opioids (methadone, heroin, buprenorphine, etc.) and amphetamine-type stimulants continues to be a feature of NPS use in Ukraine. An increase in the number of deaths associated with the simultaneous use of NPS (methadone, amphetamine, marijuana, benzodiazepines, ethanol, etc.) in various combinations has been noted.

All this characterizes the poisoning of NPS substances as an acute medical and social problem that requires urgent in-depth study in order to minimize the negative impact on the health of the population.

The organization of medical aid for poisoning, in particular drug poisoning, remains a difficult issue, despite its many years of history.

In Ukraine, emergency medical care and clinical toxicology are areas of clinical medicine that today directly deal with issues of diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention of poisoning, including those caused by NPS. The clinical manifestation of poisoning (severity of the condition) can range from asymptomatic to such a critical life-threatening condition, depending on the specifics associated with the toxicant, its route and exposure, as well as the availability of timely and comprehensive treatment. Thus, the ability to predict the severity of poisoning and the prognosis for the patient are critical.

In many countries of the world, to speed up the diagnosis of poisonings (including drug overdoses), point scales for the severity of poisonings are used. One of the most common scales is the Poisoning Severity Score (PSS), which was developed in 1990-1994 by the European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists (EAPCCT), the International Program on Chemical Safety (IPCS) and the Commission of the European Union, with the aim of providing a simple and reliable scoring system for describing poisonings and determining their severity [60].

The PSS uses a set of clinical signs and symptoms from 0 to 4, which provides for the registration of the most severe toxic effects, but is not intended to form a prognosis of poisoning. Score 0 - suspected poisoning, I - mild poisoning, II - moderate poisoning, III - severe poisoning, IV - fatal poisoning. Therefore, all patients who died should have received 4 points.

However, in practice this is far from always the case, an example can be modern drugs, substances with delayed effects, etc. In addition to the PSS, other scoring scales of the patient's condition and prognosis in poisonings (NPDS, APACHE IV, SAPS II, TSS) are actively used, which led to a comparison of the sensitivity and specificity of different scales in cases of drug overdoses, as one of the most common types of socially

significant poisonings. We summarized modern approaches to the use of standardized point-based scales for assessing the physiological state of a person on the example of international scales: PSS, SAPS II, APACHE IV and the effectiveness of their use in the process of assessing the severity of NPS poisoning. A retrospective evaluation of the medical records of 2,740 patients with narcotic poisoning (opioid syndrome) treated during 2011-2020 at the Toxicological Center was carried out. The data of deceased patients were evaluated separately (a total of 98 people died, hospital mortality was 3.58%), among which 77 cases (78.6%) were associated with the simultaneous consumption of two or more narcotic substances; 34 cases (34.7%) were associated with opioids and alcohol; 21 cases (21.4%) were associated with a combination of opioids, alcohol and psychostimulants.

The following causes of death were established by forensic medical research: toxic hepato-nephropathy – 12 cases (31.57%); syndrome of long-term compression of soft tissues, accompanied by rhabdomyolysis and acute renal failure - 8 (21.05%); acute kidney damage – 5 (13.15%) without rhabdomyolysis; aspiration of gastric contents – 7 (18.42%); community-acquired pneumonia in 6 patients (15.78%). The sensitivity and specificity of the APACHE IV, SAPS II, and PSS scales for assessing the severity of the opioid syndrome and predicting death were evaluated.

The PSS scale was used to assess the degree of severity in 5 positions: 0 - suspected poisoning, I - mild poisoning, II - moderate poisoning, III - severe poisoning, IV - fatal poisoning. The assessment involved the analysis of indicators in 12 groups: gastrointestinal tract, nervous system, circulatory system, respiratory system, metabolism, liver function, kidney, blood, muscular system, local lesions of the eyes, skin, local effects from bites. The degree of severity was determined in points (0-IV).

The APACHE IV scale involved the analysis of the following data: the APS scale (Acute Physiology Score) - assessment of acute physiological changes; GCS scale (Glasgow Coma Scale); age of the patient; accompanying chronic diseases; place of receipt; duration of treatment in the hospital before admission to the intensive care unit (ICU); diagnosis upon admission (116 items); use of emergency surgery; artificial lung ventilation (VLT) in the first 24 hours; oxygenation coefficient PaO_2/FiO_2 , etc.

Based on the assessment of the severity of the condition, the risk of a probable fatal outcome in the hospital was calculated. The evaluation of the final result was carried out according to the APACHE IV scale by summation of all indicators, hospital mortality (HM) was calculated according to the formula: $HM = x/(x+1) \times 100\%$.

The SAPS II scale was used to assess the risk of in-hospital mortality and consisted of the APS block, the laboratory indicators block, the presence of chronic diseases block, indications for ICU admission, and the use of ventilators. The results were interpreted as follows: the minimum value is 0 points, the maximum value is 160 points, the calculation was made according to the formula: $\text{logit} = (-7.7631) + (0.0737 (\text{SAPS II})) + ((0.9971 (\text{LN} ((\text{SAPS II}) + 1))))$, the probability of a fatal outcome = $\exp(\text{logit}) / (1 + (\exp(\text{logit})))$. Data are used during the first 24 hours of the patient's stay in the ICU. At the first stage of the study, a comparative assessment of the severity of the state of poisoning was carried out on various scales (APACHE IV, SAPS II, PSS), after which the correlation indicators between the obtained data were determined (Table 1.).

Table 1.

The degree of correlation of the indicator of the standardized assessment of the severity of poisoning according to the PSS, SAPS II, APACHE IV scales.

Comparison between scales	Pearson's correlation index, r	p (p≤0,05)
PSS - APACHE IV	-0,016	<0,001
PSS - SAPS II	0,231	0,002
SAPS II -APACHE IV	0,417	0,054

It was found that the severity indicator of the condition in patients with opioid syndrome according to the PSS scale had a moderate negative correlation ($r=-0.016$, $p<0.001$) with the data according to the APACHE IV scale, but the assessment according to the SAPS II scale had a statistically significant positive correlation ($r=0.231$, $p=0.002$) with data on the PSS scale.

At the second stage of the study, an analysis of the nature of correlations between the indicators of the severity of poisoning according to the PSS, SAPS II, APACHE

IV scales and the actual occurrence of death among patients with opioid syndrome was performed (Table 2).

Table 2.

The degree of correlation of the severity of poisoning according to the PSS, SAPS II, APACHE IV scales and the onset of death among patients with opioid syndrome.

Assessment of fatal prognosis	Pearson's correlation index, r	p (p≤0,05)
APACHE IV, %	0,548	<0,001
SAPS II, %	0,475	0,051
PSS (4 бали)	0,117	0,078

A statistically significant positive correlation was established between the predictive indicator of the occurrence of death according to the APACHE IV scale and its actual occurrence ($r=0.548$, $p<0.001$); according to the SAPS II scale, a similar indicator did not have statistical reliability, but approached the confidence interval ($r=0.475$, $p=0.051$); no statistically significant relationship was obtained between the assessment of the state of death on the PSS scale and the actual occurrence of death ($r=0.117$, $p=0.078$).

The lack of correlation between the severity of poisoning on the PSS and the actual occurrence of death can be explained by the following considerations: PSS includes a large number of end points - clinical and laboratory data from 12 different organ systems and numerous sub- objective variables such as "mild hemolysis", "mild arterial hypotension", and "prolonged cough", reducing inter-rater reliability.

The PSS scale records critical points during the first examination of the patient, however, the dynamic change in the patient's condition during the first 24 hours of stay in the intensive care unit can add significant corrections to the assessment of the severity of poisoning and its prognosis. Thus, if the evaluation is repeated taking into account the changes, the evaluation indicators can be brought closer to the actual ones, but the re-evaluation by the scale is not expected.

PSS includes a large number of variables, many of which are subjective. In comparison, APACHE II includes only 15 variables derived from basic laboratory

values and vital signs, and an additional 16 variables that are somewhat subjective (severe organ system dysfunction or or weak immunity). This may partly explain why APACHE II scoring systems are more commonly used than PSS.

However, APACHE II can be used for all conditions, but PSS is only applicable to patients with poisoning. There have been cases where APACHE II has been used in poisoning studies instead of PSS. In addition, the wider introduction of electronic records of medical data and modern statistical tools for extracting and processing these data can make PSS more convenient to use.

Given the features and limitations of the PSS, many researchers and practitioners are skeptical that the scale in its classic form can be used as a reliable research or clinical tool, which is confirmed by the fact that the PSS is extremely rarely used in North America, where the NPDS (National Poison Data System). However, toxicology centers in Europe and other countries use the PSS daily for each poisoning call, which indicates the ease of use of the scale, a similar system is in place in Canada [61].

It should be noted that the NPDS and PSS systems look very similar, with the main difference being that the lack of detail in the NPDS can reduce the reliability of the assessment. The NPDS stratification uses the critical points on which the PSS is built, but the PSS is a more detailed instrument as a result of an extensive testing process and repeated revisions conducted to improve inter-rater consistency of the data.

Today, the process of development and implementation into clinical practice of a new third system for assessing the severity of poisoning, called TSS (Toxic Severity Score) [62], is ongoing. There are also additional organ dysfunction assessment tools, such as the Multi-Organ Dysfunction Scale (MODS) or the Sepsis-Associated Organ Failure Score (SOFA), which aim to determine the trend of overall organ dysfunction in relation to morbidity and mortality.

In the clinical observation of patients, various static and dynamic indicators of the severity of the condition are used. Typically, critical physiological data points are used at a point in time, while dynamic severity scores collect data points over a period of time. Examples of static scores that are commonly used include the Acute and Chronic Physiological Disorders Score (APACHE II) and the Simplified Acute

Severity Score (SAPS). The Estimation of End-Stage Liver Disease (MELD) model is a dynamic estimation, while the Probability of Mortality Model (MDM) can be static if it is run only on admission or dynamic if it is completed every 24 hours. Clinical practice proves that no point assessment of the severity of the patient's condition can be perfect. For the purposes of clinical trials and treatment audits, a standardized way of classifying the severity of poisonings is needed that does not involve re-examination of medical records to judge what happened. Criticisms that apply to the PSS can apply even more to the NPDS system. The proposed TSS items are notable for the fact that they do not include many components that would allow calculation of a PSS or NPDS score and comparison of their new scoring system for the same patients.

All studies using a 5-point poisoning severity scale contribute to the search for new opportunities for collaboration around the world. For example, we could compare the severity of different types of poisoning between countries based on how they regulate the use of chemicals and pesticides, or national consumer protection laws.

Today, the PSS remains the best way to compare the severity of poisoning by different toxic agents, in different groups of patients with reference to a geographic location or a specific country. Taking into account the catastrophic scale of chemical exposure (or chemical stress) that the population of Ukraine suffers today, not only in the war zone and adjacent territories, the value of timely, adequate and cost-effective management of poisonings is undeniable. Thus, in order to adequately assess the severity of poisoning, various standardized scales can be used. However, the assessment of patients with opioid syndrome revealed significant differences in the severity of poisoning and the prognosis of death, which were calculated using different scales. Thus, it was established that the indicator of the severity of the condition in patients with opioid syndrome according to the PSS scale had a moderate negative correlation ($r=-0.016$, $p<0.001$) with the data according to the APACHE IV scale, but the assessment according to the SAPS II scale had a statistically significant positive correlation ($r=0.231$, $p=0.002$) with the PSS scale data. A statistically significant correlation was obtained between the predictive indicator of the occurrence of death according to the APACHE IV scale and its actual occurrence ($r=0.548$, $p<0.001$); on

the SAPS II scale ($r=0.475$, $p=0.051$) and on the PSS scale ($r=0.117$, $p=0.078$), no such relationships were established. In addition to the clinical assessment of NPS poisoning, an important aspect of toxicological diagnosis is laboratory confirmation of the presence of a narcotic substance in the patient's biological material. The prevalence of polydrug use and, as a consequence, the increase in the number of overdose cases with the participation of several narcotics, made it possible to establish that there is a significant variability of concentrations of narcotics in the biological material of a corpse in fatal poisonings (overdoses).

Studying the reports of the toxicology departments and the Forensic Bureau, we found that during the last years in Kyiv among drug users, one of the most common combinations is methadone and alcohol [63-66]. However, toxicological screening proves that the biological tissues of a corpse often show non-lethal concentrations of several toxic substances in the absence of signs of injuries and diseases that could lead to death. Under such circumstances, there are difficulties in determining the immediate cause of death, and in formulating the final clinical diagnosis and forensic diagnoses [67, 68].

There is still debate among scientists and professionals about the possibility of death from the combined effects of methadone and alcohol at their non-lethal concentrations. Therefore, the concentrations of methadone, its metabolites and alcohol in the biological material of those who died as a result of combined poisoning were investigated. A retrospective analysis of 275 reports of forensic medical examination of corpses with the results of forensic chemical and forensic histological examination of cases of death associated with methadone and alcohol was carried out. The average interval before conducting a forensic medical examination was 18.3 hours. Blood was available for measurement in all cases, urine in 115 (41.8%) cases.

The sample was formed according to the following criteria: the presence of methadone in the biological tissues of the corpse (blood, urine, bile, and homogenates of the kidney, liver, and brain); the presence of methadone and alcohol in the blood of the corpse; determination by a medical examiner as the cause of death of combined methadone and alcohol poisoning; absence of other injuries, diseases and conditions

that could cause death. During the data analysis, the gender, age of the deceased, the circumstances of the discovery of the corpse, the presence of a history of alcohol and drug consumption, the morphological picture of the fatal case (macro- and microscopic data), the results of the forensic chemical examination of the biological tissues of the corpse were taken into account.

The study of biological material for drug content was carried out by the method of liquid chromatography and mass spectrometry (device - Aligent 6850/5973N, column - HP-5MS), the data are presented in fig. 1. To establish the relationship between the concentrations of opioid narcotic substances and alcohol and the probability of death from the combined effect of toxic substances, the Pearson correlation analysis method was used, at $p \leq 0.05$.

It is known that after oral administration, the bioavailability of methadone is 36-100%, and the maximum concentration in plasma is reached after 1.0-7.5 hours. After taking from 10 to 225 mg, the concentration of methadone in the plasma of a healthy person can vary between 65-650 ng/ml, and the maximum concentration is 125-1250 ng/ml. However, it should be taken into account that the concentration of methadone and alcohol in cadaver tissues is influenced by postmortem metabolism, the pre-life state of organs and systems, individual characteristics of the body, the presence of tolerance to narcotic substances and alcohol, taking antiretroviral drugs, etc.

When investigating cases of death due to the toxic effects of methadone and alcohol (the first group, 166 cases), it was established that the average concentration of methadone in the blood corresponded to the level of 850 ng/ml; the average concentration of the main metabolite of methadone (EDDP) - 250 ng/ml; the mean ratio of blood methadone concentration to EDDP was 13.5:1.

In cases of combined poisoning with methadone and alcohol (the second group, 109 cases) with the participation of other psychotropic substances (benzodiazepines, cocaine, amphetamines, cannabinoids, etc.), the concentration of methadone in the blood corresponded to the level of - 275 ng/ml; the average concentration of the main metabolite of methadone (EDDP) in the blood - 120 ng/ml; the mean ratio of blood methadone concentration to blood EDDP was 8.9:1. The average concentration of

methadone in urine in the first and second groups corresponded to the level of 520 ng/ml and 450 ng/ml, respectively, and had no statistically significant difference ($p=0.733$). EDDP concentrations also did not differ significantly between experimental groups and amounted to 655 ng/ml versus 900 ng/ml ($p=0.113$). The concentration of methadone in blood, urine, bile and tissue homogenates in both groups had a wide range of indicators (Fig. 2).

Ethanol was present in 101 cases (36.7%) in an average concentration of 0.257‰ (the range of indicators was 0.020-1.740‰). Other prescription drugs that were typically present at therapeutic or residual concentrations were also detected. It was established that with a lethal combination of methadone and alcohol, their minimum concentration in biological tissues was significantly lower (by 2.0-7.5 times) compared to the lethal concentrations determined by the data of scientific and methodical literature in case of poisoning with one narcotic substance of the opioid series or alcohol. Correlation analysis revealed the absence of a statistically significant relationship between the concentration of methadone ($r=0.211$, $p=0.871$) and its metabolites ($r=0.333$, $p=0.125$) in biological tissues, the concentration of alcohol ($r=0.014$, $p=0.782$) in the blood and the probability the onset of death.

In all cases, signs of death with a short agony period were detected (venous full blood of internal organs; widespread and intensively colored corpse spots; presence of hemorrhages under the visceral pleura and under the epicardium; absence of signs of pronounced dystrophy and impaired microcirculation of organs, etc.); on the basis of morphological and forensic chemical studies, other possible causes of violent and non-violent death were excluded.

Thus, according to the results of research, it was established that the combination of methadone and alcohol significantly reduces the lethal concentration of these toxic substances. However, according to the results of the correlation analysis, no statistically significant relationship was found between methadone concentration in biological material, blood alcohol concentration and the probability of death.

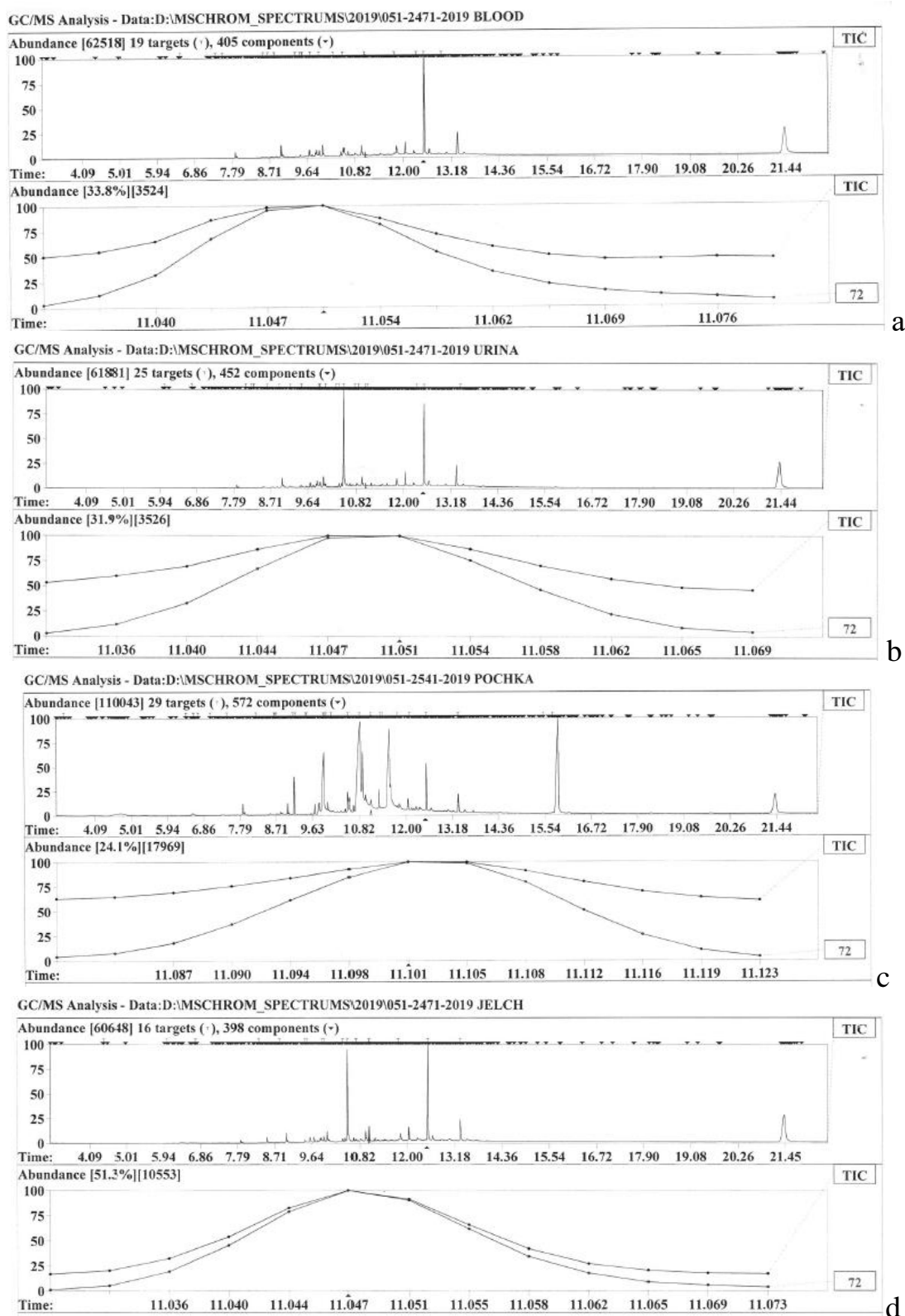


Figure 2. Chromatogram of methadone and its metabolites (EDDP) removed from postmortem samples: blood (a), urine (b), kidney homogenate (c), bile (d). The second phase of elimination. Method of liquid chromatography and mass spectrometry, device - Aligent 6850/5973N, column - HP-5MS.

Illegal use of NPS is accompanied by a high risk of developing acute poisoning due to the lack of control over the doses and composition of the mixtures consumed. In the experiment, with a single intake of a psychoactive substance and alcohol, which exceeds the lethal concentration, a concentration of toxicants is created in biological fluids and tissues, which correlates with the administered dose. However, practice proves that the correlation between concentration and the onset of death is not found in all cases. This can be explained in part by the fact that the redistribution of drugs in the body occurs after death, making it impossible to determine the true concentration of methadone or any other major drug in the period immediately before death.

On the other hand, monitoring drug users on a methadone program is a difficult task. The dose of methadone is calculated on the basis of pharmacokinetic measurements carried out in healthy volunteers who are not drug addicts, so these estimates are imprecise, suggesting a falsely short terminal half-life and a falsely low volume of distribution of methadone in drug addicts, in particular when methadone and alcohol are combined.

It is important to note that the S-isomer of methadone has a small narcotic effect in contrast to the highly effective R-isomer, which is expensive to produce, so a racemic mixture of the R and S forms, or the right and left mirror isomers of methadone, is widely used.

These isomers have different volumes of distribution, which are much larger for the S-form than for the R-form, while the R-form has a shorter half-life and is eliminated much more rapidly than the S-form. At steady state, more of the inactive S-form is found in the blood than the active R-form, and their interaction can probably be used to explain why postmortem methadone concentrations are not significantly different in drug-related deaths, and those whose death is not connected with it.

There was no direct correlation between the concentration of methadone and alcohol and the onset of death in the studied sample, which allows us to assert the existence of other factors of tonatogenesis, in addition to the concentration of methadone and alcohol. An in-depth study of the cause of death in combined drug poisoning requires the involvement of regression models and multivariate analysis.

Thus, it was established that when methadone and alcohol are combined, the minimum lethal concentration in biological tissues is significantly lower than the concentration determined by the scientific literature. The absence of a direct correlation between the concentration of methadone and alcohol (and in some cases other psychotropic substances) in biological tissues and the onset of death was revealed. Reasoning of the cause of death at non-lethal concentrations is possible in the presence of signs of rapid death and the presence of active concentrations of methadone and alcohol, regardless of the presence of non-lethal pathological changes in internal organs.

At the next stage of the research, we studied the causes of fatal cases of NPS poisoning. It is important to note that the level of intraday mortality is one of the main indicators of the effectiveness of diagnosis and treatment in emergency conditions, in particular, in cases of acute poisoning. Predominantly intraday mortality is caused by late seeking medical help, a large dose of poison, the development of life-threatening complications, the presence of concomitant pathology, etc. [69-73]. A retrospective analysis of the medical records of 164 patients who died in the conditions of the Toxicological Center with the diagnosis of "Drug poisoning" for the period 2017-2021 was carried out; the data of sectional and microscopic examinations of tissues (lungs, kidneys, myocardium, brain, liver, spleen) of persons who died outside the hospital as a result of drug poisoning (overdoses) were considered. Tissue pieces fixed in a sufficient amount of formalin were studied. After formalin fixation, alcohol wiring, and paraffin embedding, the sections were stained with hematoxylin and eosin. The preparations were examined using an Olympus CX 41 microscope in transmitted light, at magnifications of 40, 100, and 400 times.

It was established that the average age of patients was 31.7 ± 7.6 years, men - 149 (90.85%), women - 15 (9.14%). All patients were transported to the hospital by emergency medical teams on the first day after the poisoning. A total of 60 (36.58%) patients died within 24 hours, 104 (63.42%) died within a day or more. Clinical, functional and laboratory tests carried out in the first hours of the patients' stay in the hospital revealed the following pathology: purulent pneumonia - 73 cases (44.5%);

toxic hepato-nephropathy – 23 (13.4%), acute renal failure – 14 (8.5%), long-term soft tissue compression syndrome and rhabdomyolysis – 9 (5.4%), acute cardiopulmonary failure – 19 (11.5%), sepsis - 24 (14.6%).

In 89 (54.2%) cases, according to histopathological studies, changes characteristic of a systemic inflammatory reaction and a chronic inflammatory process (including sepsis) were detected. Signs of microcirculation disorders of varying degrees were observed in all the examined organs: the presence of sludge syndrome; fibrin and mixed thrombi in small vessels; marginal status of lymphocytes and leukocytes; their perivascular location; damage to endotheliocytes; their detachment from the basal membrane; pyknotic changes in the nuclei of endothelial cells.

Phenomena were observed that confirm the increased permeability of the vascular wall and are accompanied by the release of erythrocytes into the perivascular space; hyperplasia of macrophages was observed. During the histological examination of the lungs, purulent endobronchitis and pneumonia were revealed: a large number of hemosiderophages were observed in the space of expanded alveoli; isolated clusters of exfoliated bronchial epithelium; hyaline membranes were found in the alveoli in separate fields of view; sharp congestion of microcirculatory vessels, single mixed thrombi in their lumen, small focal hemorrhages.

In cases of rapid (up to 6 hours from the moment of hospitalization) death from a narcotic overdose in the lungs, full blood, hemorrhages in the alveoli, swelling of the interalveolar membranes, foamy edematous fluid in the alveoli were observed; desquamation of alveolocytes, obstruction of the openings of small bronchi and bronchioles by desquamated epithelium of the mucous membrane.

During the examination of the brain, the following changes were determined: a moderate degree of pronounced perivascular and pericellular edema, sharp congestion of the vessels of the microcirculatory channel with the presence of a sludge phenomenon and single fibrin and mixed thrombi in small vessels; lympho-leukocyte infiltration of the vascular wall with perivascular arrangement of erythrocytes and few leukocytes was observed in separate fields of vision; small foci of hemorrhage in brain tissue; dystrophy of individual neurons; swelling and congestion of the vessels of the

medulla oblongata. Dystrophic changes in the endothelium, disorganization of connective tissue and sclerosis of their walls were observed in the vessels of the brain. Changes in neurons demonstrated dystrophy: chromatolysis, karyo- and cytolysis, disintegration of processes, followed by their zonal disappearance.

During the examination of the kidneys, the following changes were revealed: sharply expressed pleurisy of the cerebral and cortical layers; glomeruli with moderate fullness of capillary loops; proximal and distal tubules with signs of granular dystrophy of the epithelium; edema of the epithelium of vessels of the microcirculatory channel; signs of stasis and sludge phenomenon.

During the examination of the myocardium, there was a sharp fullness of blood vessels (erythrocyte stasis, sludge phenomenon), marginal standing of lymphocytes and single leukocytes with a perivascular location; chronic diffuse, mainly lymphocytic myocarditis. The results of the study indicate the presence of clinical signs of endocarditis. Marked dystrophic and sclerotic changes were observed in the myocardium, perivascular cardiosclerosis, lysis, atrophy, metabolic and contractile lesions of cardiomyocytes followed by cardiosclerosis, and lymphohistiocytic infiltration occurred in the walls of the vessels of the microcirculatory channel.

In all cases, portal mononuclear hepatitis with a significant content of lymphocytes and macrophages in the infiltrates, or with the formation of lympho-macrophagic granulomas in the liver parenchyma, sometimes with the appearance of germinal centers, was detected in the liver in all cases. The peculiarity of such hepatitis is that it has no signs of fibrosis of the portal tracts.

When examining the spleen, the following was observed: the red pulp is full of blood; hyperplasia of a part of lymphoid follicles with the formation of large germinative centers with a macrophage reaction inside.

In general, there was marked hyperplasia of lymphoid follicles with the formation of large germinal centers with a macrophage reaction, which is a sign of antigenic stimulation and a morphological substrate of humoral immunity. In the germinal centers, karyorrhexis and phagocytosis by macrophages of nuclear fragments of dead lymphocytes was observed.

It should be noted that the clinical and pathogistological manifestations of the toxic process usually do not depend on the group of drugs, but in most cases are determined by the duration of the drug-related illness, which subsequently forms various multiorgan lesions. The results of complex epidemiological, clinical, chemical-analytical and pathogistological studies demonstrate that modern drug poisoning (overdose) is an extremely dangerous type of poisoning, which is confirmed by high rates of prevalence and daily mortality.

The presence in drug users of a variety of concomitant pathologies of many organs and systems (lungs, heart, liver, kidneys, etc.) increases the toxic effect of narcotic substances and causes the rapid development of complications, which leads to death even with non-lethal concentrations of narcotic drugs found postmortem in blood and urine and tissue homogenates (brain, kidney, liver, bile).

Further monitoring of NPSs and studies of clinic-pathological parallels in fatal poisonings will allow us to expand our understanding of the mechanisms of toxicity of new NPSs and their combined effects.

2.2 Невідкладна рентгенологічна діагностика сторонніх тіл, захворювань та ушкоджень органів грудної клітки (базові принципи)

Пошкодження грудної клітки та грудної порожнини відносяться до найбільш тяжких травм, які зустрічаються як у мирний час так і під час бойових дій. В мирний час тяжка травма грудної клітки разом з пошкодженнями черепа займають основне місце серед причин загибелі постраждалих, особливо на дорогах. Приблизно у половини з 50000-60000 чоловік, які гинуть щорічно в результаті автомобільних катастроф у США, смерть настає в результаті пошкоджень органів грудної порожнини. Під час бойових дій торакальна травма спостерігається у кожного десятого пораненого і по частоті поступається тільки пошкодженням кінцівок [82].

Пошкодження грудної клітки розділяють на закриті травми та поранення. Поранення, особливо нанесені холодною зброєю, більш характерні для бойових дій, однак зустрічаються і в мирний час. Вони діляться на проникні і непроникні, наскрізні та сліпі. Проникні поранення грудної клітки характеризуються пошкодженням парієтальної плеври, проникненням повітря в плевральну порожнину через раньовий канал з формуванням пневмотораксу. Одночасно визначається накопичення крові у плевральній порожнині – гемоторакс [74, 83].

Класифікація травм грудної клітки

(Купріянов П. А. , 1950; Шрайбер М. Г., 1973; Шеляховський М. В., 1977)

Класифікація закритих пошкоджень та поранень грудної клітки

Закриті пошкодження.

I. Без пошкоджень внутрішніх органів.

1. Без пошкоджень кісток.

2. З пошкодженням кісток (без парадоксальних або з парадоксальними рухами грудної клітки).

II. З пошкодженням внутрішніх органів.

1. Без пошкодження кісток.

2. З пошкодженням кісток (без парадоксальних або з парадоксальними

рухами грудної клітки).

Поранення.

1. Непроникні поранення (сліпі та наскрізні).

Без пошкодження внутрішніх органів: а) без пошкодження кісток;

б) з пошкодженням кісток.

З пошкодженням внутрішніх органів:

а) без гемотораксу, з малим та середнім гемотораксом;

б) з значним гемотораксом.

Проникні поранення (наскрізні, сліпі).

З пораненням плеври та легені (без гемотораксу, з малим, середнім і значним гемотораксом): а) без відкритого пневмотораксу;

б) з відкритим пневмотораксом;

в) з клапанним пневмотораксом.

З пораненням переднього відділу середостіння: а) без пошкодження органів;

б) з пошкодженням серця;

в) з пошкодженням великих судин.

З пораненням заднього відділу середостіння: а) без пошкодження органів;

б) з пошкодженням трахеї;

в) з пошкодженням стравоходу;

г) з пошкодженням аорти;

д) з пошкодженнями органів середостіння в різних поєднаннях.

В останні десятиріччя з ростом транспортного та промислового травматизму відзначається збільшення питомої ваги тяжких, в тому числі і поєднаних травм. Раніше лікування постраждалих в більшості випадків успіху не мало. Однак в сучасний період завдяки досягненням реаніматології, загальної і особливо торакальної хірургії, можливості надання невідкладної хірургічної допомоги збільшилися. В зв'язку з цим важливе значення набуває сучасна діагностика пошкоджень грудної порожнини та їх ускладнень. Однак визначення

стану скелета і внутрішніх органів, особливо при тяжких поєднаних травмах декількох анатомічних зон, нерідко утруднене і супроводжується великою кількістю діагностичних помилок.

Рентгенологічний метод дослідження відноситься до найбільш інформативних методів первинної діагностики пошкоджень грудної клітки і грудної порожнини, а методично правильно проведене рентгенологічне дослідження дозволяє різко підняти ефективність діагностики та скоротити кількість діагностичних помилок. Крім того, при динамічному рентгенологічному спостереженні вдається об'єктивно оцінити перебіг процесу, своєчасно визначити ускладнення та ефективність терапії.

Організація та методики проведення рентгенологічного дослідження.

З практичної точки зору хворих з травмою грудної клітки слід поділити на три групи: 1) хворі з тяжкими пошкодженнями, яким показані невідкладні оперативні втручання; 2) хворі з тяжкими пошкодженнями, які потребують проведення реанімаційних заходів без оперативних втручань; 3) хворі з пошкодженнями середньої тяжкості і легкими травмами, які не потребують невідкладних операцій та реанімації.

Постраждалих першої групи досліджують безпосередньо в операційній на рентген-операційному столі. Рентгенівське дослідження другої групи проводять в реанімаційному відділенні на каталці, носилках або у ліжку. В гострий період травми обстеження хворих обох груп звичайно обмежується оглядовою рентгенограмою органів грудної клітки (ОГК) та черевної порожнини. Знімки ОГК слід проводити у двох взаємоперпендикулярних проекціях, використовуючи приставки, додаткові пристрої, які дозволяють провести поліпозиційне дослідження без зміни положення пацієнта. Знімки в прямій проекції проводять у горизонтальному положенні хворого з припіднятою верхньою частиною тіла, а також у латеропозиції на здоровому боці. Рентгенографію у боковій проекції (при тяжких травмах) необхідно виконувати в положенні пацієнта на спині.

Хворих третьої групи обстежують у відділенні рентгенодіагностики у повному обсязі. При задовільному стані пацієнта обстеження починають з рентгеноскопії у вертикальному положенні, яка поєднується з оглядовою (у стандартних проекціях – пряма, бокова) і прицільною рентгенограмами (в положеннях оптимальних для виявлення тих чи інших патологічних змін).

Окрім оглядової рентгеноскопії та рентгенографії в процесі дослідження постраждалих використовують спеціальні методики рентгенологічного дослідження. При підозрі на пошкодження великих бронхів, а також при ускладненнях, таких як бронхіальні нориці, порожнини і ін. проводять томо-, бронхо- та фістулографію. Для виявлення пошкоджень аорти, а також з метою оцінки легеневого кровообігу можуть використовуватись аортографія, ангіопульмонографія та радіонуклідне дослідження. Важливу інформацію можна отримати за допомогою комп'ютерної томографії.

Причиною для невідкладного повторного рентгенологічного дослідження може бути поява ознак гострої дихальної недостатності, симптомів внутрішньої кровотечі, кровохаркотиння, болю у грудній клітці і ін. Часто виявляють повітря у плевральній порожнині, ателектаз частки або усієї легені, ознаки інтерстиціального та альвеолярного набряку легень, фокуси інфільтрації і ін.

Своєчасне визначення їх та призначена адекватна терапія дозволяють істотно покращити результати лікування травми [77].

Рентгенодіагностика закритих пошкоджень. Закриті пошкодження грудної клітки виникають внаслідок прямої дії сили, при здавленнях, ударах тяжкими та тупими предметами (транспортна, промислова або побутова травма). Пошкодження грудної порожнини можуть виникати внаслідок дії на організм вибухової хвилі, яка характеризується наявністю двох фаз: різким короткочасним підвищенням атмосферного тиску з наступним його зниженням до негативних показників у зоні розрідження. В патогенезі важливе місце займає як прямий удар стисненим повітрям (вибухова хвиля), так і різкий перепад атмосферного тиску (баротравма).

Пошкодження грудної клітки. При закритій травмі грудної клітки частіше всього пошкоджуються ребра. Характер таких ушкоджень залежить від механізму травми: при компресії грудної клітки у передньо-задньому, прямому або косих напрямленнях виникають косі та поперечні, а при ударі – уламкові переломи. У дітей та пацієнтів молодого віку нерідко спостерігаються підокістні переломи.

Рентгенодіагностика переломів ребер головним чином базується на визначенні лінії перелому та зміщенні уламків. Побічною ознакою пошкодження ребер являється наявність параплевральної гематоми, яка має напівовальну форму і розміщується вздовж внутрішньої поверхні ребер, на рівні їх пошкоджень та нижче цієї зони (рис. 1, 2).



Рис. 1. Хворий К., 69 р. Травма грудної клітки. Множинні переломи V, VI, VII, VIII ребер, параплевральна гематома на рівні перелому. Двосторонній плеврит.



Рис. 2 Той самий хворий після лікування.
Видно грубоконсолідовані переломи ребер.

На стандартних прямих рентгенограмах ОГК добре видні ребра до VIII включно. IX-XII ребра внаслідок нашарування інтенсивної тіні печінки та селезінки контуруються менш чітко, а тому їх знімають окремо, використовуючи жорстке рентгенологічне випромінення та відсіючу решітку. В залежності від клінічних даних рентгенографію виконують у прямій (передній чи задній), боковій (правій або лівій) і косих (передніх та задніх проекціях). Знімки ребер у бічній проекції проводять при невеликій фокусній відстані (50-70 см) в залежності від розмірів грудної клітки.

Розрив легені з пошкодженням вісцеральної плеври при закритій травмі грудної клітки виникає так само часто, як і контузія легеневої тканини. В більшості випадків він поєднується з переломами грудної клітки.

Рентгенологічна діагностика базується на виявленні пневмотораксу, а також медіастинальної, поміжм'язової та підшкіряної емфіземи (рис. 3).

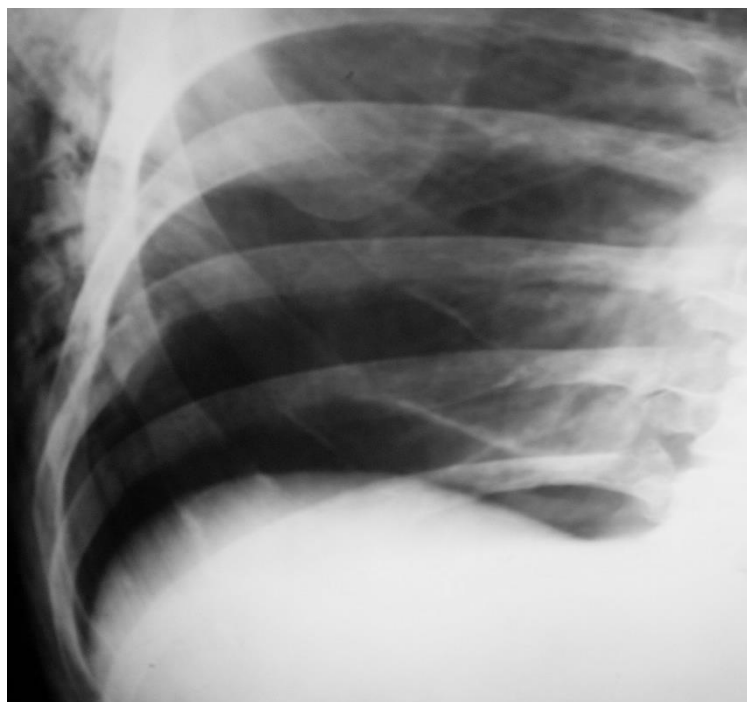


Рис 3. Хворий Ц., 40 р. Рентгенограма правої половини грудної клітки. Переломи VII-VIII ребер, частковий пневмоторакс, емфізема м'яких тканин грудної клітки.

Пневмоторакс. При рентгенологічному дослідженні пневмоторакс характеризується підвищеною прозорістю легеневого поля і відсутністю зображення легеневого малюнка в зонах скупчення повітря в плевральній порожнині. Зазвичай повітря накопичується в латеральних відділах плевральної порожнини. Медіально від нього розташовується легеня, яка спалась [80, 81].

В залежності від кількості повітря, яке попало в плевральну порожнину, а також наявності або відсутності злук, пневмоторакс може бути тотальним, частковим та осумкованим.

При тотальному пневмотораксі повітря заповнює практично всю плевральну порожнину, легеня зміщується до кореня, діафрагма донизу, а органи середостіння – у здорову сторону. При цьому окремі частки легені можуть спадатись неоднаково. На тлі повітря більш чітко, ніж зазвичай, визначаються деталі зображення грудної клітки (рис. 4).

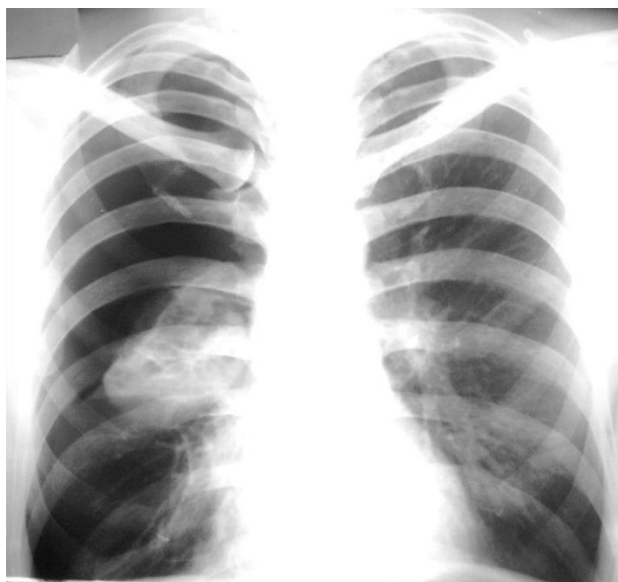


Рис. 4. Хвора С., 28 р. Ножове поранення грудної порожнини справа.
Тотальний пневмоторакс. Спадіння правої легені до симптому „грудочки”.

Частковий та осумкований пневмоторакс характеризується різноманітністю рентгенологічної картини, яка залежить від локалізації пошкодження плеври, кількості повітря, яке попало у плевральну порожнину, наявності і розташування злук поміж листками плеври (рис.5, 6). Основними рентгенологічними ознаками розриву легені являються: пневмоторакс, пневмогемоторакс, емфізема м'яких тканин грудної клітки, емфізема середостіння.



Рис. 5. Хворий М., 56 р. Проникне поранення грудної порожнини справа,
ускладнене множинними осумкованими плевритами та частковим
пневмотораксом.



Рис. 6. Хвора А., 44 р. Частковий спонтанний пневмоторакс справа, обмежений злуками.

Ефективність рентгенологічної діагностики пневмотораксу залежить, зазвичай, від кількості повітря в плевральній порожнині, його розміщення та використання методологічних прийомів у процесі дослідження. Значна кількість повітря в плевральній порожнині без проблем виявляється при звичайній рентгеноскопії або рентгенографії. Для діагностики незначної кількості повітря в плевральній порожнині необхідно проводити рентгенограми високої якості, бажано „м'якими” променями, причому після форсованого видиху. При цьому легеня зменшується в об'ємі і пневмоторакс відображається з більшою чіткістю.

Окреме значення для діагностики пневмотораксу має визначення скорочень серця, а також положення середостіння і діафрагми. При наявності повітря в плевральній порожнині спостерігаються швидкі та глибокі скорочення серця. Окрім цього, спостерігаються зміщення діафрагми та органів середостіння, характер і вираженість яких залежать від виду пневмотораксу.

Закритий пневмоторакс характеризується відсутністю сполучення з атмосферним повітрям (рис. 7).

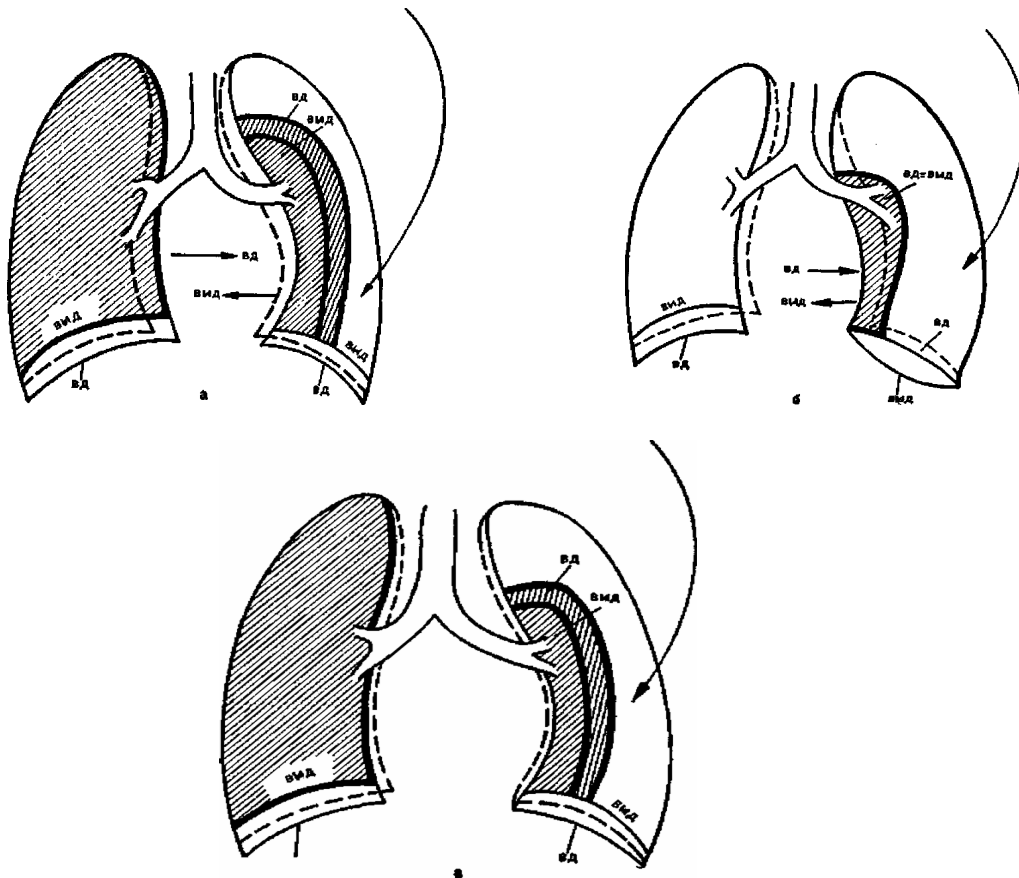


Рис. 7. (а, б, в) Закритий пневмоторакс (схема).

- а – при тиску в плевральній порожнині нижче атмосферного,
- б – при тиску вище атмосферного,
- в – при тиску, рівному атмосферному.

Звичайно він виникає при швидкому спадінні пошкодженої ділянки легені з наступною облітерацією отвору в плеврі. В зв'язку з цим в плевральну порожнину надходить невелика кількість повітря, яка може швидко розсмоктатись і при рентгенологічному дослідженні не визначатись. В таких випадках тиск у плевральній порожнині залишається нижчим за атмосферний. Органи середостіння, як правило, займають звичайне положення і при глибокому вдосі зміщуються в сторону пневмотораксу. Однак, якщо в плевральну

порожнину надходить значна кількість повітря, тиск в ній може бути вищим за атмосферний. В таких умовах відзначається значне колабування пошкодженої легені. Середостіння зміщується в напрямку здорової легені, де тиск нижчий; при вдосі зміщується в пошкоджену сторону, а при видосі – у здорову сторону. Діафрагма розміщується низько і відзначається її парадоксальний рух. Закритий пневмоторакс з високим тиском в плевральній порожнині може супроводжуватись порушенням дихання. При цьому виявляються ознаки підвищення кровонаповнення судин, інтерстиціального та альвеолярного набряку у здоровій легені.

Відкритий пневмоторакс звичайно виникає при наявності великого отвору у вісцеральній плеврі (рис. 8), характеризується проникненням повітря з пошкодженої легені або бронха у плевральну порожнину на вдосі і переміщенням його в зворотному напрямку на видосі. Органи середостіння під час вдиху зміщуються в здорову сторону, а під час видиху повертаються в звичайне положення.

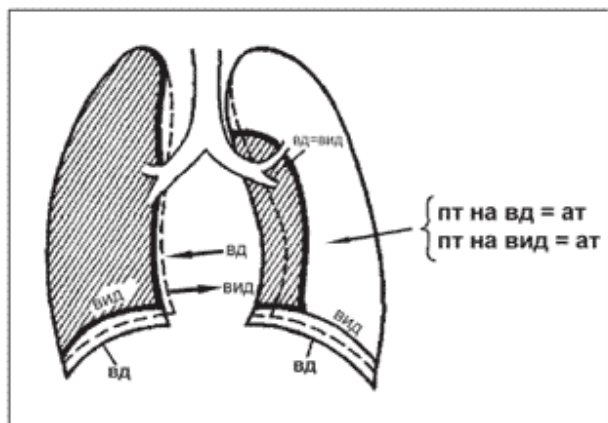


Рисунок 8. Відкритий пневмоторакс (схема):
вд — вдих; вид — видих; пт — плевральний тиск;
ат — атмосферний тиск. Пунктиром визначено
положення серединної тині і діафрагми під час
дихальної паузи

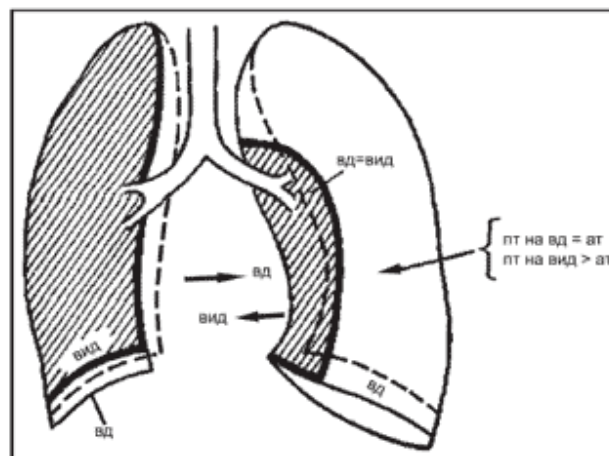


Рисунок 9. Вентильний (клапанний) пневмоторакс (схема):
вд — вдих; вид — видих; пт — плевральний тиск;
ат — атмосферний тиск. Пунктиром визначено
положення серединної тині і діафрагми під час
дихальної паузи

Клапанний (вентильний) пневмоторакс характеризується тим, що повітря при вдосі вільно проникає в плевральну порожнину через дефект у вісцеральній плеврі; при видиху отвір перекривається і повітря з порожнини не виходить (рис. 9). Сучасна діагностика клапанного пневмотораксу має особливе значення так як

представляє загрозу життю пацієнта.

Рентгенологічна картина останнього досить характерна: різкий колапс пошкодженої легені, значне зміщення органів середостіння у здорову сторону і низьке положення купола діафрагми на стороні ураження. Часто виявляються підшкірна і медіастинальна емфізема. Під час дихання об'єм легені, що спалась, не змінюється, рух діафрагми ослаблений. При форсованому вдосі органи середостіння дещо зміщуються в сторону пневмотораксу.

Як видно з приведених даних рентгенологічний метод дослідження є провідним у встановленні змін грудної клітки, обумовлених пошкодженням. Знання рентгенологічної семіотики і диференційної діагностики дозволить своєчасно встановити правильний діагноз і, як результат, надати кваліфіковану медичну допомогу [76, 78].

Сторонні тіла. Сторонні тіла (СТ) є частою патологією, яка вимагає невідкладного рентгенологічного дослідження, особливо у дітей. Частіше вони виявляються в дихальних шляхах та стравоході. Це обумовлено тим, що діти беруть у рот іграшки, монети, гудзики, значки, а вживаючи фрукти, затримують у роті кісточки. Одержати анамнестичні дані вдається не завжди, тому що діти забувають про неприємні відчуття, пов'язані з СТ, а в старшому віці приховують правду з остраху покарання й медичних маніпуляцій. Небезпечними є гострі і великі СТ, які, приводять до запалення і перфорації органа.

Основним методом діагностики СТ є рентгенологічний. При цьому з'ясовуються форма й розміри тіла, локалізація, ускладнення. Діагностика залежить від здатності СТ поглинати промені. СТ, які затримують їх й дають зображення, відносять до рентгеноконтрастних (металеві тіла, кістки). Якщо здатність затримувати промені виражена недостатньо й СТ є непомітним на оточуючому фоні, його вважають слабоконтрастним або неконтрастним. Такими є СТ рослинного походження, вироби із пластмас, риб'ячі кістки. Для діагностики контрастного СТ досить оглядової рентгенограми; додаткові виконують для уточнення. Слабо- і неконтрастні СТ розпізнаються по непрямим

ознаках, або по дефектах при контрастуванні. Залежно від передбачуваної локалізації методика рентгенологічного дослідження має свої особливості.

Сторонні предмети дихальних шляхів. Аспірація СТ у дітей спостерігається частіше, ніж у дорослих, особливо в дітей 2-6 років. Предмети, які діти тримають у роті, при вдиху, плачі або переляку втягуються в дихальні шляхи. З рентгеноконтрастних тіл аспіруються деталі іграшок, цвяхи, шурупи, голки й ін. Мало контрастні тіла частіше мають рослинне походження - горішки, насіння, кісточки від фруктів. Потрапляючи у вологі дихальні шляхи, вони розбухають, збільшуються і викликають обструкцію бронху. Крім того, діти можуть вдихати вироби із пластмаси - частини іграшок, які не дають тіньового зображення [75, 78].

Клінічні симптоми аспірації залежать від розмірів СТ і його локалізації. Затримка в гортані характеризується раптовою афонією і утрудненим диханням. Надходження СТ в трахею викликає судорожний кашель, можлива асфіксія. Після переміщення СТ в бронх дитина заспокоюється, кашель виникає періодично. Аспірація проходить непомітно і СТ у трахеобронхіальному дереві дає нехарактерні клінічні прояви.

Діагноз устанавлюється при рентгенологічному дослідженні, на яке діти направляються з підозрою на ГРВІ. Звичайним місцем розміщення СТ є бронх правої нижньої частки. Рідше СТ виявляється в головному бронху й трахеї і у середньочастковому бронху правої легені. Наявність тіла встановлюється за прямими і непрямими симптомами. Прямою ознакою є виявлення тіла, непрямою - порушення бронхіальної прохідності й пов'язані з нею зміни легені.

К. Джексон в 1921 р. виділив 3 основних типи закриття бронха: часткове, клапанне й повне. Часткове закриття виникає коли розміри СТ менше просвітку бронха й набряк виражений помірно. У результаті частина бронха залишається вільною і при спокійному диханні прозорість легень здається нормальною. При глибокому вдиху картина різко змінюється: у відділ з частково закупореним бронхом надходить менше повітря, прозорість є меншою, ніж здорової легені, а судинний малюнок посилений. Відділи легені, які розправилися під час вдиху,

товчком зміщують середостіння убік ураження (симптом Гольцкнехта - Якобсона). Це супроводжується зменшенням легеневого поля із-за звуження міжреберних проміжків і високого рівня стояння відповідної половини діафрагми.

При невеликому тілі легень до кінця вдиху розправляється повністю і середостіння повертається у звичайне положення. Стійка гіповентиляція приводить до погіршення дренажної функції бронха і затримки секрету; з'являються множинні часточкові ателектази.

Клапанна закупорка виникає при невеликому вільному просторі між СТ і слизовою. При вдиху і розширенні просвітку бронх є прохідним. На видиху мускулатура скорочується, просвіток звужується. Повітря у відповідному відділі легень накопичується, і розвивається обтураційна емфізема. Розміри поля на стороні обструкції збільшені за рахунок розширення міжреберних проміжків, низького стояння діафрагми й зміщення середостіння в протилежну сторону. Іноді спостерігаються помилки у визначенні сторони розміщення обтурованого бронха. Це пов'язане з тим, що при клапанній закупорці здорова легень колабується зміщеним середостінням. При спокійному диханні вона менш прозора, ніж у нормі, що є підставою для неправильного висновку про її гіповентиляцію. Правильно вирішити питання дозволяє порівняльна оцінка легень на вдиху й видиху: на здоровій стороні при диханні прозорість легеневого поля змінюється, а на ураженій залишається підвищеною. Повне закриття бронха настає при великому тілі, щільно оточеному слизовою. Даючи оцінку рентгенологічної картини при повній обтурації, треба враховувати, що ателектазована легень або частка різко зменшуються, форма їх змінюється. Здуття інших відділів приводить до значних змін положення часток легень. Велика інтенсивність тіні ателектазу обумовлена малою кількістю повітря, спадінням легень і накопиченням рідини в альвеолах та збільшенням кровонаповнення. Ателектаз приводить до зменшення легень – діафрагма піднята, міжреберні проміжки звужені, середостіння зміщене убік ателектазу. Підвищена секреція і затримка слизу в бронхах створюють сприятливі умови для

виникнення запалення; у дітей молодшого віку на 1-2-й день після аспірації розвивається пневмонія.

Дослідження дітей починається з оглядової передньої рентгенограми у фазі вдиху із захватом шийного відділу трахеї. Залежно від отриманих даних й передбачуваної локалізації СТ виконується знімок у бічній проекції, також на вдиху. Непрохідність бронху виявляють по стану легень і середостіння в різні фази дихання. Для цього проводиться рентгеноскопія з ПРЗ, і виконують знімок на видиху. Зіставлення знімків на вдиху й видиху дає можливість оцінити ступінь пневматизації легень і зсув середостіння.

Рентгеноконтрастне СТ видно на оглядовій рентгенограмі. Розміщення СТ в просвітку трахеї або головного бронха в обох проекціях надає право говорити про його знаходження. Локалізація СТ в інших відділах встановлюється на основі топографо-анатомічних даних і по вторинних симптомах порушення прохідності. Розміщення СТ, яке не відповідає локалізації часткових бронхів, обумовлене перебуванням в дрібних розгалуженнях. Гостре СТ може вийти за межі бронха й розміщуватися в паренхімі легені.

Малоконтрастне СТ на оглядових рентгенограмах визначається рідко, і основне значення мають симптоми obturaції бронха, особливо при томографії. Зміни просвітку залежать від характеру тіла й виду закупорки. Часткове закриття бронха проявляється на томограмі тінню СТ в його середньому відділі або пристінково. Obturaція, обумовлена крупним СТ, дає картину обриву бронха із чіткою межею. Гірше контурується СТ при наявності секрету. Наявність СТ можна підтвердити за допомогою КТ.

Відомо, що СТ може мігрувати в бронхах однієї легені, або переходити через біфуркацію в бронхи іншої легені. Ці переміщення супроводжуються важкою клінікою. Повторне дослідження виявляє змінену локалізацію СТ. Враховуючи це і можливість викашлювання СТ, безпосередньо перед його видаленням обов'язково проводиться контрольне дослідження. Видалення СТ вимагає участі рентгенолога для перевірки співвідношення бронхоскопу й рентгеноконтрастного СТ, напрямку щипців.

Контрольне дослідження виконується для з'ясування, чи повністю видалене СТ і чи не відбулося ушкодження стінки бронха. Після видалення СТ, яке перебувало у бронху протягом 1-2 днів, симптоми порушення бронхіальної прохідності зникають відразу ж або в перші години. Прохідність бронха при строку знаходження СТ до 7-10 днів, відновлюється не відразу – через набряк і запалення. Після видалення малокоонтрастного СТ іноді важко вирішити, чи зберігається закупорка із-за залишку шматочка тіла або ендобронхіту. З'ясувати це допомагає динаміка: вторинні зміни в стінці зникають через кілька днів після відповідного лікування. Пневмомедіастинум вказує на ушкодження стінки бронха.

СТ, аспірація якого була пропущена, може перебувати в бронху місяцями, викликаючи незворотні зміни. Через 2-6 тиж. після проникнення СТ в легеню наступають стійкі морфологічні зміни, які приводять до пневмофіброзу. На підставі клінічних проявів ставиться діагноз пневмонії, бронхіальної астми, коклюшу і ін.

Металева СТ може приводити до ателектазу, який тривалий час не дає виражених клінічних проявів. Потім в області ателектазу розвивається хронічний запальний процес. Такі діти обстежуються у плановому порядку. Рентгенологічне дослідження виявляє СТ бронха й ателектаз відповідного відділу легені. Тінь його, на відміну від виниклого ателектазу, неоднорідна, тяжиста. Ці зміни є вже незворотними; ателектаз не розправляється після видалення СТ, зберігається пневмофіброз, який приводить до бронхоектазів.

Малокоонтрастне СТ рослинного походження при тривалому знаходженні в бронху викликає ще більші зміни. Воно збільшується в об'ємі, розпадається й створює сприятливі умови для ендобронхіального запалення, яке поширюється на легеневу тканину, даючи інфікований ателектаз. Він нерідко ускладнюється гострим або хронічним абсцесом легені. Рентгенологічне дослідження ателектазу виявляє пневмонічні зміни в суміжних відділах. Абсцес супроводжується збільшенням об'єму ділянки й появою порожнини з рівнем рідини.

Прогноз після видалення СТ й ліквідації гострих явищ запалення визначається вираженістю незворотних змін у тій частині легені, яка перебувала в стані ателектазу.

Сторонні тіла верхнього відділу травної системи. Травна система у дітей є найбільш частим місцем локалізації СТ, особливо в дітей 2-5 років. Пояснити це можна тим, що дитина, одержуючи нову іграшку або маючи в руках цікавий предмет, у порядку вивчення нерідко засовує його в рот і випадково ковтає. У дітей цього віку звичайний набір СТ становлять деталі іграшок, гудзики, кульки, значки, монети. У більш старшому віці частота СТ зменшується й змінюється асортимент: частіше зустрічаються риб'ячі, курячі й м'ясні кістки. У дівчаток можна виявити голки, шпильки.

Більша частина СТ благополучно проходить по травній системі, однак можливі й ускладнення. Причиною їх є гострі СТ, які ранять стінку органа, проникають в неї й здатні викликати перфорацію, а також великі й довгі СТ, які затримуються в просвітку органа і дають часткову непрохідність. Виявляються СТ переважно в тих місцях, які є найбільш вузькими або труднопрохідними через наявні згини. За частотою це стравохід, потім дванадцятипала кишка й глотка. Значно рідше перешкодою є баугінієва заслінка.

Кожен пацієнт зі СТ травної системи повинен перебувати під лікарським наглядом і піддаватися контрольним дослідженням до його видалення або виходу природним шляхом. У зв'язку з тим, що в дитини не можна покладатися на вірогідність анамнезу, необхідно звертати увагу також на легені, тому що СТ може виявитися в трахеобронхіальному дереві.

В глотці стороннім предметом нерідко є шматок непережованої їжі - м'яса, хліба, яблука. Він викликає нудоту, блювання, слинотечу й нерідко виходить. При затримці над входом у гортань з'являється асфіксія. Рентгенологічне дослідження частіше виконується із приводу СТ з гострими виступами, які вклинюються в м'які тканини й затримуються в нижніх відділах глотки або в грушоподібних ямках. В області СТ розвиваються набряк і запальна інфільтрація стінки, які заважають побачити його при фарингоскопії. Більш результативним

виявляється рентгенологічне дослідження.

На рентгенівському знімку в бічній проекції можна виявити металеве тіло й іноді м'ясну кістку. Уточнюють локалізацію по знімку в прямій проекції. При неконтрастному СТ, яке не видно на оглядових рентгенограмах, відзначаються зміни м'яких тканин, що побічно вказують на його наявність. Стінки глотки добре видно на тлі газу, і тому стовщення м'яких тканин у превертебральній області, деформація грушоподібних ямок, припухлість бічної стінки гортані, розпізнаються чітко. СТ, яке вклинилося, сприяє тривалому збереженню симптомів. Невеликий набряк буває наслідком поранення стінки гортані гострим СТ, яке перемістилось потім у більше дистальні відділи травної системи.

Підозра на неконтрастне СТ (риб'яча кістка, уламок скла) вимагає додаткового контрастного дослідження. Готується суміш барію із сиропом, і ковток дається дитині. Великому СТ відповідає дефект наповнення, при малих розмірах на СТ зберігаються сліди контрастної речовини. Клінічна картина СТ глотки й шийного відділу стравоходу має багато загального й не може орієнтувати рентгенолога на конкретну область. Тому дослідження глотки й стравоходу виконується одночасно.

СТ стравоходу вимагає невідкладної діагностики й лікування. Є зв'язок між рівнем затримки СТ і фізіологічними звуженнями стравоходу, з яких найбільшу роль надають крикофарингеальному (у вході в стравохід), біфуркаційному й виходу зі стравоходу. Це відноситься головним чином до дітей шкільного віку. У перші роки життя фізіологічні звуження мало виражені, і при затримці СТ мають значення інші особливості стравоходу: він вузький, особливо у шийному відділі, лійкоподібний, стінка його еластична, з навколишніми тканинами з'єднана нещільно, і це дає йому можливість легко зміщуватися й розтягуватися. СТ найчастіше затримується у вузькому шийному відділі. Розміри проковтнутого СТ можуть значно перевищувати його діаметр. Таке тіло, переборовши звуження у вході в стравохід, попадає в труднопрохідний шийний відділ і викликає різке локальне розширення. Тут воно затримується й може привести до ряду ускладнень.

Значно рідше СТ затримується в середній третині грудного відділу або має іншу нетипову локалізацію. Слід пам'ятати, що затримка СТ могла відбутися при вродженому або набутому звуженні. Плоске СТ (монета, гудзик) звичайно розміщується в стравоході фронтально (правило Джексона), що обумовлено його розтяжністю в цьому напрямку, а довгі предмети - подовжньо.

Сторонні тіла стравоходу визначається виникаючою непрохідністю. У дитини з'являються блювання, гіперсалівація, біль. Поранення слизової гострим тілом і його проникнення в стінку обумовлюють появу в слині крові. Після зменшення гострих явищ залишається біль на рівні СТ. Прохідність рідкої їжі зберігається. Локалізація в шийному й верхньогрудному відділах може привести до задишки й утрудненого дихання внаслідок компресії трахеї періезофагеальним набряком.

Методика варіює залежно від здатності СТ затримувати рентгенівські промені й даних перших знімків. Основними є дві рентгенограми, перша - шиї в бічній проекції й друга - органів грудної клітки (ОГК) й шиї в прямій проекції. Важливішим є перший знімок тому, що СТ часто затримуються в шийному відділі стравоходу. Крім того, фронтально розташоване навіть малоконтрастне СТ дає зображення на такому знімку завдяки ортоградному положенню до променів. Важливим є й те, що бічний знімок дає можливість судити про тканини у превертебральній області, де нерідко спостерігаються зміни. Вони видні при локалізації СТ в шийному відділі стравоходу й у верхній третині грудного відділу (на бічній знімку), де передньою межею превертебрального простору є трахея.

Другим виконується прямий знімок ОГК й шиї. Зіставлення обох знімків дозволяє одержати дані про форму й розміри СТ, а іноді й про його природу. Виявлення СТ в грудному відділі вимагає додаткового бічного знімка ОГК. Для вирішення питання про проникнення СТ в стінку стравоходу при рентгеноскопії стежать за його поведінкою при ковтанні. Наявність маятникоподібних рухів СТ доверху (під час ковтка) і вниз (на паузі) разом зі стінкою стравоходу вказує

на їхній зв'язок.

Значно складніше розпізнавання малоконтрастних і неконтрастних СТ. На бічній рентгенограмі можна помітити легку тінь малоконтрастного тіла. Інколи вдається виявити на знімку шийного відділу реб'ячу кістку, а в грудному відділі - кульку із пластмаси. Якщо на звичайних знімках СТ не виявляється, показане використання контрастної речовини. Готується суміш барію із сиропом і вводиться з ложечки або зі склянки. Не слід користуватися введенням зонда, тому що він може проштовхнути вниз вклинене СТ і викликати перфорацію. На рентгенограмах після 2-3 ковтків барію, можна побачити дефект наповнення, який має форму й розміри СТ. Маленьке СТ - м'ясна або куряча кісточка - не перешкоджає проходженню контрастної речовини по стравоходу, але імпрегнується барієм. Потім пацієнт випиває кілька ковтків води, яка легко змиває контрастну речовину зі стінки стравоходу. На СТ залишається небагато барію, що робить його видимим при дослідженні. Барій затримується на нижній поверхні тіла, куди вода звичайно не попадає.

Важкими ускладненнями СТ є перфорація стінки в перші години після проковтування й медіастиніт. Рентгенологічними ознаками перфорації є: наявність СТ за межами стравоходу, повітря в м'яких тканинах або в клітковині середостіння, проникнення контрасту за межі стравоходу. Це властиво гострим СТ (голка, шпилька, цвях). Їх виявляють при рентгенологічному дослідженні в м'яких тканинах шиї, біля хребта, у середостінні й у більш віддалених ділянках. На відміну від перфорації стравоходу при інструментальних маніпуляціях, коли в середостіння надходить значна кількість повітря, перфорація гострим СТ супроводжується проникненням меншої кількості газу, а іноді газ і зовсім відсутній.

СТ, яке прилягає до стінки або проникло в неї, супроводжується інфільтрацією, розвиваються трофічні зміни, некроз і перфорація. Через отвір у навколишню клітковину надходить повітря. Перфорація викликає запалення в першу добу, яке поширюється на параезофагеальну клітковину й приводить до абсцесу або флегмони шиї й медіастиніту. При вчасно не розпізаному СТ

перфорація з медіастинітом може мати нетиповий перебіг, і пацієнт направляється на дослідження з підозрою на запальний процес у легенях. Ознаками флегмони або медіастиніту є: збільшення превертебральних тканин, зміщення трахеї й стравоходу наперед, розширення середостіння. Інформативним є знімок у бічній проекції. Збільшення превертебральних тканин приводить до кіфозу відповідного відділу хребта.

Виявити перфорацію допомагає дослідження з контрастом. Використовують водорозчинні речовини, можна масляні. Крім отвору, дослідження з контрастною речовиною дає можливість з'ясувати стан просвітку стравоходу, його положення, сторону зміщення. Звичайно стравохід і трахея зміщуються наперед й убік, протилежний запальному процесу.

СТ треба видалити езофагоскопом. Перфорація й медіастиніт вимагають оперативного лікування в поєднанні з медикаментозним, спрямованим на ліквідацію запального процесу. Введення езофагоскопа і видалення СТ контролюється просвічуванням. Після захоплення СТ щипцями рентгенолог перевіряє, чи вдається його витягти. Якщо тракція СТ викликає підтягування середостіння, варто вважати, що видалити його не можливо. У таких випадках необхідно рекомендувати хірургічне втручання.

Після видалення СТ проводиться контрольне дослідження. Благополучному перебігу й відсутності ускладнень відповідає відновлення прохідності і зникнення набряку в превертебральній області протягом 1-2 діб. Зміщення трахеї наперед може вказувати на шматочки неповністю видаленого неконтрастного СТ, або на периезофагіт. При перфорації стінки езофагоскопом або щипцями розвивається медіастиніт. СТ, що минуло стравохід, виходить самостійно. Становити небезпеку можуть гострі й довгі СТ. Є спостереження, що СТ просувається тупим кінцем. Виходячи із цього контрольні дослідження є обов'язковими, поки СТ не покине травний тракт. Оглядова рентгенографія черевної порожнини при спокійній клініці виконується раз в 2 дні. СТ, що не затримує рентгенівські промені, контролюється при контрастному дослідженні. Насторожує незмінна локалізація СТ. Найчастіше воно затримується в місцях

вигинів 12-палої кишки й у дистальній петлі здухвинної і баугінієвої заслінки. Контрольне дослідження здійснюється щодня. Поява білу у животі з постійною локалізацією й підозра на перфорацію вимагають термінового рентгенологічного дослідження. Воно полягає в оглядовій рентгенографії черевної порожнини з метою з'ясування локалізації контрастного СТ (у просвітку кишечника або поза ним), розподілу газу в кишечнику й виявленні вільного газу в черевній порожнині. Одна з рентгенограм повинна бути виконана при латеропозиції [79].

2.3 Спiрнi питання медичного аудиту

Вступ. Сучасний етап розвитку вiтчизняної охорони здоров'я характеризується підвищеною увагою до розробки нових механiзмiв дiяльностi медичних служб та установ в умовах вiйни та змiшаного стилю управлiння галуззю, що поєднує державне та ринкове управлiння.

Функцiонування охорони здоров'я в сучасних складних економiчних умовах i ринкової трансформацiї суспiльства, що триває, рiзко загострило проблему якостi медичної допомоги. Управлiнськi механiзми його забезпечення не вiдповiдають вимогам сьогодення та не задовольняють нi споживачiв, нi виробникiв медичних послуг.

Виникла об'єктивна потреба у суттєвому переглядi та розробцi нових управлiнських рiшень, що вiдповiдають сучасному етапу розвитку охорони здоров'я та дають населенню гарантовану якiсть медичної допомоги.

Необхiдно вiдзначити, що до цього часу недостатньо повно та суперечливо дослiджено проблеми *специфики* медичного менеджменту, не здiйснено системний пiдхiд до вивчення об'єктивних причин управлiнських та виконавських помилок, що лежать в основi незадоволеностi населення якiстю медичної допомоги.

Найбiльш близько до вирiшення зазначених завдань на рiвнi мiжнародних стандартiв керiвництво галуззю пiдiшло у 2012 році, коли МОЗ України видало наказ «Про порядок контролю якостi медичної допомоги»[84]. У цьому документi є посилання на визнання норм ЄС в атестацiї та акредитацiї закладiв охорони здоров'я: «Контроль якостi надання медичної допомоги здiйснюється шляхом застосування методiв зовнiшнього та внутрiшнього контролю якостi медичної допомоги, самооцiнки медичних працiвникiв, експертної оцiнки, клiнiчного аудиту, монiторингу системи iндикаторiв якостi, атестацiї / сертифiкацiї вiдповiдно до вимог чинного законодавства України та законодавства Європейського Союзу.»

До теперішнього часу значною невирішеною проблемою в умовах дефіциту бюджетного фінансування є відсутність принципів підходів до оцінки ефективності медичних послуг, що визначаються як міра матеріальних та фінансових витрат для отримання одного й того ж позитивного результату. В умовах ринкової трансформації суспільства медичні стандарти МОЗ України, позбавлені економічної характеристики, не несуть функції гарантів якості медичних послуг, як передбачалося при їх створенні.

Разом з тим активні економічні дослідження у сфері ефективності виробництва призвели до розробки концепції локальних систем менеджменту якості (далі – СМЯ). Узагальнення міжнародного досвіду за результатами імплементації СМЯ у практику виробництва призвело до створення серії міжнародних стандартів якості EN ISO 9000, розроблених Технічним Комітетом ISO/TC 176, що включають нові підходи до процесу планування та оцінки ризиків та можливостей в організації.

Їх особливістю є те, що рекомендовані ними управлінські технології можуть бути перенесені зі сфери виробництва товарів у сферу виробництва послуг, якою, в умовах ринку, і є сфера практичної медичної діяльності. Адаптація вимог вищезгаданих стандартів до теорії та практики вітчизняної охорони здоров'я також є дуже актуальною темою.

Стандарти серії ISO 9000 базуються на системному та процедурному підходах. Однією з базових вимог процедурного підходу є обов'язковість проведення в установах, які розробили та впровадили СМЯ, внутрішніх та зовнішніх аудитів. Аналіз досвіду впровадження СМЯ у закладах охорони здоров'я показав наявність суттєвих особливостей процедур аудиту у медичних лікувально-профілактичних закладах, пов'язаних з конфіденційною інформацією, лікарською таємницею та етичними особливостями внутрішньолікарняних відносин.

2.3.1 Терміни та визначення

Використовувані у цій роботі терміни несуть зміст ідентичний термінам міжнародних стандартів ISO 9000 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary (ДСТУ ISO 9000:2007 Основні положення та словник термінів (ISO 9000) та ДСТУ ISO 19011 «Настанови щодо здійснення аудитів систем управління».

У цьому роботі вживані терміни застосовують у наступному значенні.

1. *Аудит* (від лат. audit - слухає) - процедура незалежної оцінки діяльності організації, системи, процесу, проекту або продукту шляхом збору аудиторських доказів.

2. *Аудитор* (експерт): Особа, яка має компетентність для проведення аудиту. Аудитори збирають докази для того, щоб оцінити, якою мірою виконуються критерії аудиту.

3. *Аудируемая/ий/ое* - перевіряється організація у якій проводиться аудит. Організації можуть включати компанії, корпорації, фірми, підприємства, благодійні асоціації та установи різних відомств і форм власності.

4. *Аудиторські докази*- це записи, фактичні затвердження та інші, що піддаються перевірці види інформації, пов'язані з використовуваними в організації, що аудується, критеріями аудиту.

5. *Аудиторські висновки* – результат процесу, який оцінює аудиторські докази та порівнює їх із критеріями аудиту. Висновки аудиту формулюються як «відповідність є», коли критерії аудиту виконуються і як «невідповідність», коли вони не задовольняються.

6. *Критерії аудиту* – документований матеріал, розроблений аудируемой організацією, що включає політику якості, процедури та вимоги локальної СУЯ. Критерії аудиту включають: політику, процедури та вимоги.

7. *Об'єктивні свідчення* – інформація, факти, які реально показують чи доводять наявність чи відсутність шуканого фактора.

8. *Ризик* – Вплив невизначеності на досягнення мети (адаптований стандартом ISO 19011 з Vocabulary ISO Guide 73) [85]. Ефект може спричинити

позитивне або негативне відхилення від того, що очікується. Отже, ризик є ймовірністю досягнення мети організації.

9. *Свідоцтва аудиту*: Записи, виклад фактів або інша інформація, які стосуються критеріїв аудиту та можуть бути перевірені.

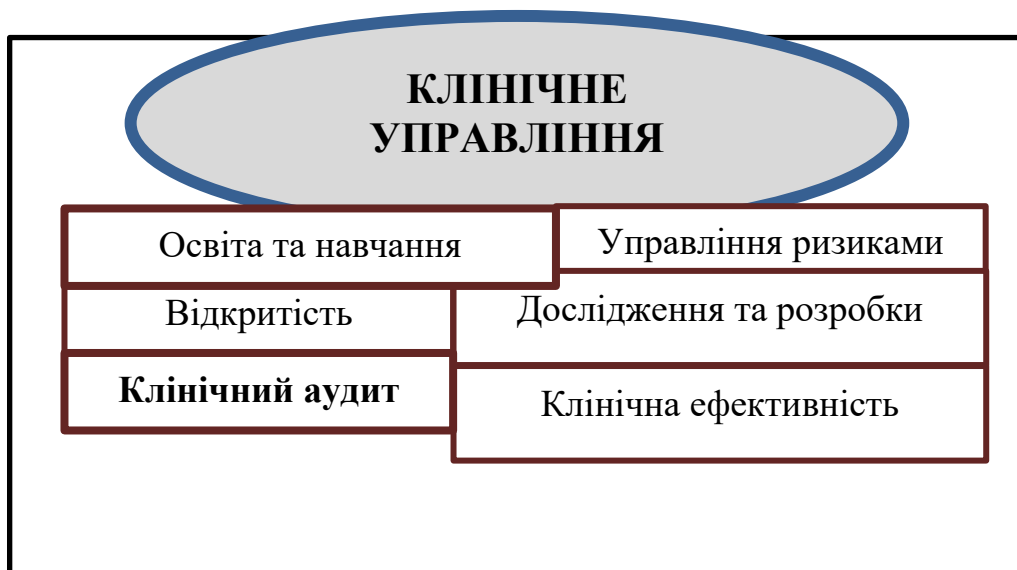
10. *Спостереження аудиту* – результат оцінки свідоцтва аудиту залежно від критеріїв аудиту (перевірки).

2.3.2 Поняття про аудит систем управління якістю

Аудит, як процес, є складовою, підсистемою більш загальної системи менеджменту якості, що безперервно функціонує. З позицій системного підходу, підсистема [subsystem] - частина системи, яка вивчається самостійно і сама має системні властивості.

За визначенням міжнародного стандарту ISO 9000, «система менеджменту якості - це система менеджменту для керівництва та управління організацією стосовно якості». Цей стандарт додатково визначає базові терміни: «система (system) — як сукупність взаємозалежних і взаємодіючих елементів» та «система менеджменту (management system) - як система для розробки політики та цілей, а також досягнення цих цілей».

У свою чергу, система управління якістю є підсистемою більш загальної системи управління організації, наприклад, *клінічне управління* яка є для неї середовищем існування (рисунок 1).



Клінічне управління можна визначити як «структуру, за допомогою якої організації охорони здоров'я відповідають за постійне поліпшення якості своїх послуг та забезпечення високої якості медичної допомоги»[86]

З іншого боку, клінічне управління – це система, за допомогою якої національна система охорони здоров'я відповідає за постійне поліпшення якості медичних послуг »[87].

Клінічний аудит є важливою та невід'ємною частиною клінічного управління та входить у сферу клінічного управління та є частиною системи покращення стандартів клінічної практики.

Клінічний аудит - це процес, який визначається як "процес поліпшення якості, спрямований на поліпшення догляду за пацієнтами та його результатів за допомогою систематичного аналізу догляду на основі чітких критеріїв та впровадження змін".»[88].

Система менеджменту якості (далі – СМЯ), як сукупність спеціалізованої організаційної структури, методик, процесів та ресурсів, призначена для постійного покращення діяльності та підвищення конкурентоспроможності організації на вітчизняному та світовому ринках. Її досконалість визначає конкурентоспроможність будь-якої організації.

Необхідно висловити вдячність творцям першої науково обґрунтованої системи акредитації лікувальних закладів на основі менеджменту якості - QHA Trent Accreditation. Підхід Тренту до акредитації клінік та лікарень був заснований на аксіомі, згідно з якою жодна система охорони здоров'я, чи то європейська, американська, азіатська чи інша за своїм походженням, не має права претендувати на монопольну точку зору щодо того, що є прийнятною якістю та найкращу клінічну практику протягом усієї історії. світі, і жодна країна немає абсолютного права вказувати інший, як слід керувати своїми лікарнями.

Вкрай важливо, щоб якість медичної допомоги, яку отримують пацієнти, відповідала максимально можливому стандарту, а також щоб лікарні та клініки, які надають цю допомогу, були здатні самостійно вирішувати, як найкраще підтримувати ці стандарти та як найкраще реагувати на будь-які нові виклики,

які неминуче виникнуть. Якщо можна довести, що загальні стандарти лікарні чи клініки мають прийнятну якість, то бажано і навіть ідеально, щоб місцеві відмінності, пов'язані з культурою та законодавством, були спеціально обговорені та відповідним чином включені до стандартів оцінки. Тим не менш, Трент дуже цікавився *медичними етичними стандартами* лікарень, з якими він працював.[89].

Виникнення різних типів СМЯ у XXI столітті історично обумовлено низкою об'єктивних факторів, до яких слід віднести стрімке, експоненційне зростання науково-технічного прогресу. Разом з прогресом у практику суспільного життя увійшло і різке ускладнення виробів, що вимагало необхідності гарантій високої якості всіх складових їх компонентів. XX і XXI століття принесли небачені техногенні катастрофи, пов'язані як з людським фактором, так і з аварійним виходом із ладу складних дорогих механізмів.

Насичення ринку товарами і послугами породило між ними високу конкуренцію, коли у споживача з'явилася можливість порівнювати співвідношення " ціна - якість " різних виробників товарів чи послуг. Поєднання цих векторів розвитку суспільства породило гостру потребу у незалежних експертних судженнях та оцінках про дійсну цінність виробленої продукції для людей. Одним із дієвих процесів, що сприяють вирішенню даного завдання, стала розробка процедур зовнішнього та внутрішнього аудитів систем якості.

Стандарт ISO 19011:2011 рекомендує дотримуватися шести принципів [85] при проведенні внутрішніх аудитів для досягнення компетентних та адекватних висновків за результатами аудиту:

1. Цілісність.
2. Неупередженості.
3. Професійного старання.
4. Конфіденційності.
5. Незалежності.
6. Науковій обґрунтованості підходу.

Дотримання цих принципів підвищує результативність аудиту, робить його цінним і надійним інструментом, що сприяє прийняттю правильних управлінських рішень керівництвом організації, що аудується.

Згідно з перерахованими вище принципами, стандартом сформовано образ «ідеального аудитора», який має:

— подавати результати правдиво, точно, об'єктивно, своєчасно, чітко та повно, достовірно відображаючи види діяльності під час аудиту, включаючи звіти про перешкоди та невирішені розбіжності з стороною, що перевіряється (*Принцип 1*);

— бути неупередженим і незалежним від перевіреної діяльності, де це можливо, дотримуватися об'єктивності протягом усього аудиту для того, щоб спостереження та висновки аудиту ґрунтувалися виключно на свідченнях аудиту (*Принцип 2*);

— виконувати свою роботу чесно, з належною уважністю та відповідальністю, дотримуючись усіх застосовних законодавчих вимог та демонструючи свою компетентність під час виконання роботи (*Принцип 3*);

— бути обачним під час використання та захисту інформації, отриманої під час виконання своїх обов'язків і не використовувати її неналежним чином з метою особистої вигоди (*Принцип 4*);

— виявляти уважність та правильність суджень, а також приймати самостійні обґрунтовані рішення у будь-яких ситуаціях у процесі аудиту (*Принцип 5*);

- застосовувати відповідні методи вибіркового дослідження та забезпечувати доказовість свідчень аудиту для перевірки (*Принцип 6*).

Діючий у клінічній практиці міжнародний стандарт GCP («Good Clinical Practice» [90], на додаток до зазначених принципів, закріпив публічне дотримання принципу достовірності досліджень та трьох правових принципів - права учасників дослідження (1), правила щодо забезпечення їх безпеки (2), прагнення не нанесення шкоди (3).

Таким чином, складається враження про досить досконале регулювання медичної діяльності в системі охорони здоров'я. Разом з тим, при прийнятті управлінського рішення, ніколи не слід забувати про фатальну значущість «людського фактора», з яким пов'язують некомпетентність, несумлінність, надмірні амбіції чи зловживання людиною своїми можливостями та становищем у суспільстві.

Особливі труднощі юридичного, організаційного та етичного характеру набувають нещасні випадки, інциденти, які періодично відбуваються в лікувальних закладах. Міжнародна практика показує відкритість у розборі лікарняних інцидентів з метою унеможливлення їх повторення іншим медичним персоналом.

Так, наприклад, англійське законодавство визначає інцидент як будь-яка подія чи обставина, яка призвела до ненавмисної чи несподіваної шкоди, втрат чи шкоди. Нещасний випадок – це подія чи подія, яка, якби не вмиле керування чи вдалий поворот подій, призвела б до шкоди, втрат чи шкоди. Більшість інцидентів можна розслідувати дома: старшість слідчої групи залежить від серйозності інциденту. Значний інцидент – це подія, досить серйозна, щоб гарантувати офіційне розслідування з аналізом першопричин, і зазвичай включає смерть або серйозну травму/погіршення здоров'я, велику матеріальну шкоду, втрату послуги, серйозний ризик для здоров'я або загрозу стратегічної мети організації. В Англії про них необхідно повідомляти через Стратегічну виконавчу інформаційну систему, а також через Національну систему звітності та навчання (NRLS), якщо йдеться про безпеку пацієнтів. Нещодавно ухвалений у Великій Британії закон про обов'язок бути відвертим вимагає, щоб кожен медичний працівник був відкритий, чесний і підтримував, коли пацієнт страждає в результаті отриманого лікування. розслідування значного інциденту), після якого буде опубліковано результати. Значні рекомендації з безпеки щодо анестезії та інтенсивної терапії також з'явилися у нещодавно створеному Відділенні розслідувань безпеки в охороні здоров'я. Нарешті, про деякі травми, пов'язані з роботою, необхідно повідомляти відповідно до Положення про

звітність про травми, захворювання та небезпечні події, у тому числі про ті, внаслідок яких працівник не може працювати більше 7 днів після цього [91].

2.3.3 Ризики аудиту. Концептуальний підхід

Визначаючи завдання розробки концептуального походу до вирішення завдань щодо виявлення та шляхів попередження аудиторських ризиків, необхідно виходити з принципу актуалізації ключових положень, здатних визначити головний вектор та дизайн дослідження. Питання процесного підходу до перевірки ефективності діяльності СМЯ широко представлені у виданні стандарту ISO 19011, опублікованому у 2011 році [85]. Ця версія стандарту істотно розширює вимоги до сертифікаційних аудитів систем менеджменту та аудиторію користувачів, включивши до неї як аудит систем менеджменту якості та систем екологічного менеджменту, так і аудити будь-яких систем менеджменту. Особлива увага у стандарті приділена процедурі «внутрішнього аудиту» (*аудит першої сторони*) та аудиту, що проводиться споживачами у своїх постачальників (*аудит другої сторони*).

Стандарт запроваджує поняття ризику для аудиту систем. Такий підхід відноситься як до ризику того, що процес аудиту не досягне своєї мети, так і до можливого втручання аудиту в діяльність організації, що перевіряється. Стандарт не містить конкретних вказівок щодо процесу управління ризиками організації, але визнає, що організації можуть зосередити зусилля в процесі аудиту на питаннях, значущих для системи управління.

Таким чином, дослідження, що включає аналіз можливих ризиків, визначення ступеня їхньої значущості для систем менеджменту та етичну оцінку можливих несприятливих подій, що виникають у процесі аудиту, має актуальне значення.

Загальне управління ризиками в процесі будь-якої діяльності регулює інший стандарт ISO 31000 «Менеджмент ризиків» [92].

Розглядаючи аудит не лише як певну систему цінностей, методів і принципів, а й як процес, цілком можливо застосувати вимоги стандарту ISO 31000 до аналізу потенційних ризиків, що ведуть або до неефективності аудиту,

або до неприпустимих втручань процесу аудиту в діяльність організації, що аудується.

Відповідно до чинного міжнародного стандарту ISO 31000 основне завдання ризик-менеджменту полягає в ідентифікації, оцінці, аналізі та управлінні ризиками.

В галузі фінансового та промислового аудитів накопичено величезний емпіричний досвід ідентифікації ризиків та шляхів вирішення проблем, пов'язаних з аудиторськими ризиками. З іншого боку, методологічні підходи до управління ризиками, створені на основі концепцій ризик- дають можливість наукового узагальнення накопиченого емпіричного матеріалу. На рисунку 2 відображено схему концептуального підходу до розв'язання проблем аудиторських ризиків.

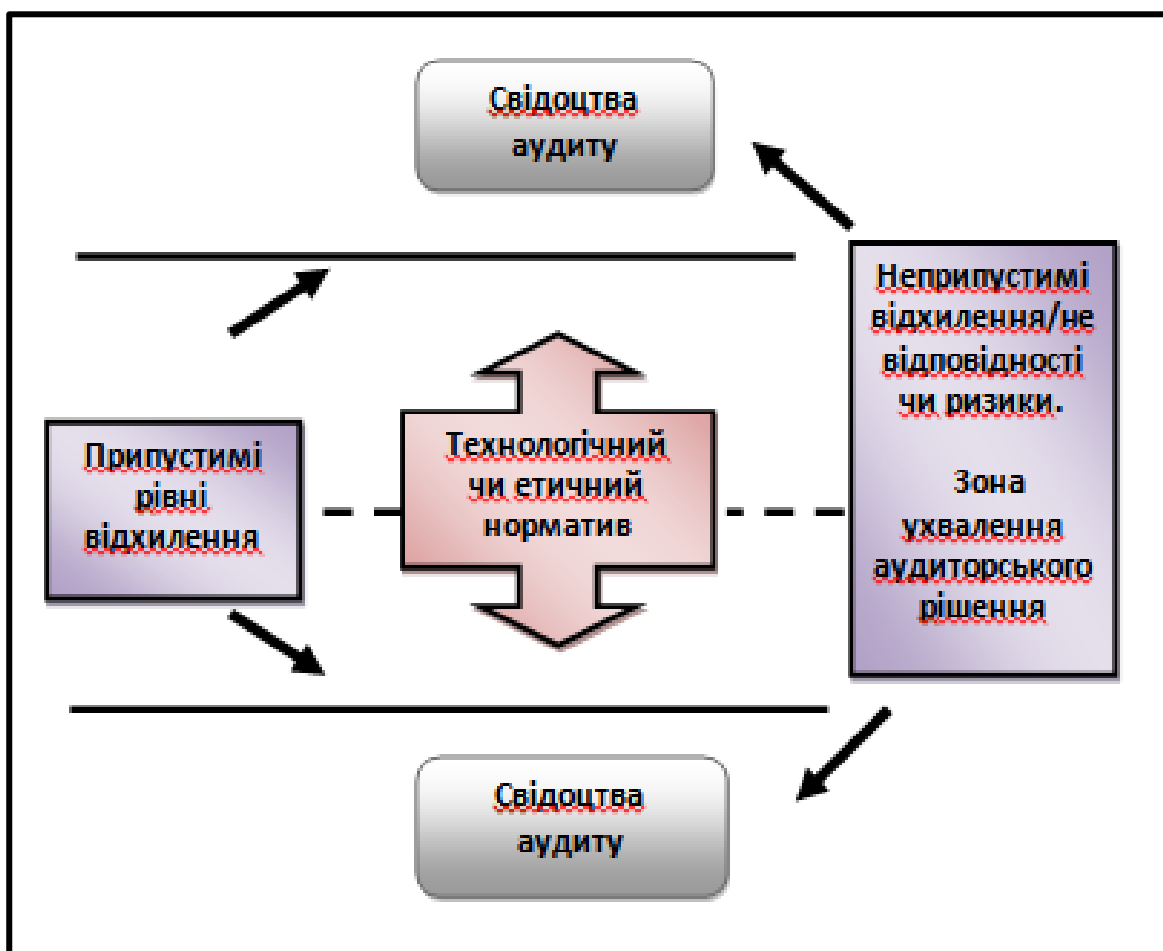


Рисунок 2. Загальна схема оцінки аудиторського ризику. При виявленні неприпустимих відхилень аудитор повинен ухвалити рішення або про можливе зниження ризику до допустимого рівня відхилення, або його повне усунення.

Реєстр ризиків є сильною стороною сучасного управління якістю. Він являє собою систематичний облік ризиків для організації з описом та оцінкою серйозності ризику, а також його впливу та наслідків. Багато ризиків неможливо усунути, і тому необхідно вирішити, чи слід прийняти ризик, керувати ним чи можливо уникнути (тобто припинити певну процедуру). Реєстр ризиків має регулярно переглядатися [91].

Аудиторський ризик — це можливість помилкового спостереження аудитором достовірності свідоцтв аудиту, яке за подальшої перевірки не підтверджено іншими аудиторами чи контролюючими органами. Однією з форм аудиторського ризику є аудиторська нездатність - можливість неточного висновку аудитором після аудиторської перевірки та помилкові узагальнення, що може бути наслідком невиконання вимог стандартів аудиту.

Так, при проведенні внутрішніх аудитів СМЯ лікувальних закладів потенційні ризики можуть бути пов'язані з переоцінкою та аналізом корпоративної культури організації. При цьому виникає ризик небезпеки опору проведенню аудиту, свідомого обмеження надання свідоцтв аудиту, ухилення від письмових форм збору інформації. Подібні явища пов'язують із психологічною неготовністю організації прийняти результати об'єктивної самооцінки, а також недовірою персоналу до об'єктивності та незаангажованості своїх колег – внутрішніх аудиторів, серед яких можуть бути «улюбленці» чи фаворити керівництва.

При зовнішньому аудиті другої сторони ризики часто пов'язані з можливостями потрапляння конфіденційної інформації до сторонніх осіб. Неможливо забезпечити 100% гарантію конфіденційності за наявності таких каналів витоку інформації, як інтерв'ювання співробітників організації або контент-аналіз висловлювань про аудировану організацію її конкурентами та/або партнерами. Необхідно брати до уваги і можливість отримання інформації, що компрометує, з анонімних джерел або правоохоронних органів. Свідомо чи випадково оприлюднена, подібна інформація здатна завдати сильного удару по іміджу та діловій репутації організації.

Звичайно, як і в клінічній практиці, в аудиторській практиці, навіть за точного виконання стандарту, у ряді випадків уникнути ризикової ситуації неможливо. Наприклад, при сумлінній помилці можливе використання стандарту, що відноситься до іншої ситуації і тому малоефективного для конкретної поставленої задачі.

Наслідки подібної помилки аудитора можуть бути подвійними – у ряді випадків помилка може сприяти підприємницькій діяльності, наприклад, невідповідність стандарту залишиться непоміченою, а споживачі послуг будуть впевнені у бездоганності роботи організації. З іншого боку, у ряді випадків аудиторська перевірка може завдати шкоди іміджу або прямій діяльності організації, що аудується. Наприклад, у разі розголошення конфіденційності аудиторського висновку про виявлені серйозні невідповідності.

Дані літератури та наш досвід показали, що потенційні ризики аудиту можна поділити на дві групи. Перша група пов'язані з порушенням методологічних підходів до практики аудиту: недостатньо продумана програма аудиту, недостатній професійний досвід аудитора, помилковий маршрут аудитора чи неправильно складений опитувальник тощо.

Другу групу ризиків становлять проблеми етичного характеру, що викликають конфронтацію між аудиторами і персоналом, що аудується: упереджене ставлення аудиторів до медперсоналу, упереджене ставлення медперсоналу до аудиторів, порушення конфіденційності та ін.

Розглянемо зазначені групи ризиків докладніше.

2.3.4 Методологічні причини ризиків аудиторської діяльності

Однією з причин ризику може стати надмірно розширене уявлення аудитора про свою функцію чи місію. Для здійснення внутрішнього аудиту керівництво медичної організації призначає аудиторів, як правило, з числа завідувачів відділень та старших медсестри, які мають багаторічний досвід роботи, знають глибоко свої функціональні обов'язки та користуються довірою адміністрації установи. Прагнення аналізу факторів, що не належать до документованої СМЯ, а відповідають вимогам стандартів медичних технологій,

клінічного аудиту або стандартів акредитації може викликати опір з боку осіб, що перевіряються.

У цю ж групу ризиків слід внести помилкову заміну аналізу процесів, що є в підрозділі, аудитуемом, аналізом діяльності аудитуемых осіб.

І стандарт ISO 19011:2011, і низка галузевих стандартів, таких як ISO/TS 16949 вимагають жорсткого дотримання охоплення внутрішнім аудитом всіх видів управління якістю, пов'язаних з ним процесів, діяльності та зрушень, а також обов'язковості їх виконання відповідно до річного плану.

Порушенням вимог цих стандартів є спонтанне проведення внутрішніх аудитів із нечітко прописаними програмою та планом аудиту. До ризиків, пов'язаних з методологічними похибками, належать неправильно сформульовані аудиторські висновки, відсутність аналітичного матеріалу про ефективність та продуктивність створеної та впровадженої СМЯ лікувального закладу.

Важливо мати на увазі, що внутрішній аудит стосується лише системи управління якістю. Проведення аудитів має плануватися так, щоб перевірки проводилися регулярно та охоплювали кожен складову системи не менше одного разу за цикл (наприклад, для поліклініки – це може бути календарний рік, для інфекційної лікарні – періодичність сезонних захворювань).

2.3.5 Етична природа аудиторських ризиків

Щоб перевірка була об'єктивною, а отримані дані відповідали дійсності, аудитор повинен застосовувати певні принципи. Частина цих принципів лежить у сфері міжлюдських відносин та питання дотримання чи порушення цих принципів вирішується виключно на суб'єктивному рівні. Таким чином, на успішність виконання програми аудиту впливають також морально-вольові якості аудитора. Огляд літератури та власні дані дозволяють виділити низку етичних вимог, включених до нормативів аудиторських стандартів. Розглянемо основні їх.

Неупередженість. Спостереження аудиту, висновки за результатами аудиту та звіти з аудиту повинні правдиво та точно відображати аудиторську діяльність. Звіт повинен подавати дані про реальні труднощі, що зустрілися при

аудиті, і невирішені розбіжності між аудиторською групою та процесом, що перевіряється.

Професійна обережність. Аудитори повинні виявляти увагу відповідно до важливості завдання. Важливою причиною є наявність необхідної компетентності.

Принцип одноманітності. Кожна аудиторська перевірка повинна здійснюватися відповідно до вимог стандарту (процедури) внутрішнього аудиту СМЯ, щоб забезпечити її впорядкованість, однозначність та сумісність.

Принцип системності. Планування та проведення аудиторських перевірок з різних процесів СУЯ має здійснюватися з урахуванням встановленого їх структурного взаємозв'язку.

Принцип запобігливості. Кожна аудиторська перевірка планується, і персонал аудированого підрозділу заздалегідь повідомляється про мету, сферу, час і методи проведення аудиторської перевірки для того, щоб забезпечити аудиторам необхідний рівень довіри та виключити можливість ухилення персоналу від надання та демонстрації всіх необхідних даних.

Принцип регулярності. Аудиторські перевірки проводяться з певною періодичністю для того, щоб усі процеси системи та діяльність усіх підрозділів були об'єктом постійного аналізу та оцінювання з боку керівництва організації.

Принцип незалежності. Аудитори повинні бути незалежними від ділянки, що перевіряється, і вільними від упереджень та конфлікту інтересів. Аудитори повинні підтримувати об'єктивність мислення протягом усього процесу аудиту, щоб спостереження та висновки за результатами аудиту були засновані тільки на свідченнях аудиту.

Принцип документованості. Проведення кожної аудиторської перевірки певним чином документується про те, щоб забезпечити безпеку і порівнянність інформації фактичний стан об'єкта. Свідчення аудиту повинні бути перевірені для досягнення надійних і відтворюваних висновків за результатами аудиту.

Принцип відкритості. Результати кожної аудиторської перевірки повинні мати відкритий характер, тобто. бути доступними для ознайомлення будь-яким співробітником перевіреного процесу.

Вибір аудиторів та проведення аудитів повинні забезпечити об'єктивність та неупередженість процесу аудиту. Внутрішні аудити повинні проводити спеціально підготовлені співробітники, які мають необхідну кваліфікацію.

Зібрана та перевірена інформація утворює свідчення аудиту, які можуть бути як якісними, так і кількісними.

Аудитор повинен ґрунтуватися на власному судженні для того, щоб ухвалити рішення, як найкраще запобігти загрозам, що перевищують прийнятний рівень, шляхом вжиття заходів для усунення загрози або зведення її до прийняттого рівня, або шляхом припинення виконання завдання або відмови від такого завдання на етапі його прийняття .

Ґрунтуючись на власному судженні, аудитор може прийняти нульову гіпотезу і спробувати визначити, чи прийшов би на його місці досвідчений колега, зваживши аналогічні конкретні факти та обставини, до вирішення можливості усунення загроз? Чи не порушується дотримання основних принципів етики?

Наскільки суттєвими є ризики етичного змісту для медичної практики? Обширний матеріал даних медичних аудитів лікувальних закладів м. Одеси та Одеської області виконаних за програмами щорічних внутрішніх аудитів членських організацій Обласної асоціації лікарняних кас (ОАЛК) Одеського регіону (18 суб'єктів) та зовнішніх аудитів лікарняних установ, які підписали договори про співробітництво. медичних послуг застрахованим членам лікарняних кас (аудит другої сторони) дає підстави позначити низку особливостей клінічного/медичного аудиту

Знайомство з методологією проведення незалежного аудиту показало, що «Програма аудиту» розроблялася відділом управління якістю медичних послуг ОАЛК і включала як фінансовий, так і клінічний аудит якості медичних послуг. Аудит проводився шляхом прямого інтерв'ювання, заповненням опитувальників,

попереднім вивченням доступної звітної документації, платіжних документів та шляхом анонімного опитування членів ОАЛК та співробітників медичних установ, які мають договірні відносини з ОАЛК.

Окрема увага була приділена причинам виникнення конфліктних ситуацій як під час проведення аудитів, так і після, як реакція на аудиторські висновки. Все аудиторы общественной организации были обучены в соответствии с требованиями стандарта ISO 19011:2011.

Щодо особистих якостей аудитора, у стандарті ISO 19011 зазначається, що аудитор має бути:

- відкритим;
- рішучим;
- дипломатичним;
- впевненим;
- спостережливим;
- моральним;
- сприйнятливим;

До небажаних якостей аудитора належать:

- впертість;
- закритість;
- непрофесіоналізм;
- пристрасть до суперечок;
- нав'язування своїх поглядів;
- прямолінійність.

Сформований стандартом образ *«ідеального аудитора»* складно реалізувати практично, навіть закладаючи під навчання спеціальну програму. Причина полягає у вразливості таких вимог через розмитість їх змісту та можливість спекулятивного їх використання не за призначенням. Виходячи з цього, ми пропонуємо доповнити їх необхідними ідентифікаційними атрибутами (таблиця 1), що дозволяють пізнавати кожну з якостей, що рекомендуються стандартом.

Особистісні характеристики професійних якостей аудитора, що відповідають етичному кодексу аудитора

Принципи	Ідентифікаційні атрибути
<p><u>Принцип №1.</u> Чесність</p>	<p>Здатність аудитора зберігати вірність прийнятим зобов'язанням, правдиво представляти результати спостережень, достовірно відображаючи види діяльності під час аудиту, включаючи звіти про перешкоди та невирішені розбіжності з стороною, що перевіряється.</p>
<p><u>Принцип №2.</u> Панорамна уважність</p>	<p>Якість аудитора, що виявляється у синтезі уваги та спостереження, сконцентрованих не лише на змісті звітної документації, а й на поведінці, фразах та манерах спілкування персоналу та пацієнтів лікувального закладу.</p>
<p><u>Принцип №3.</u> Відповідальність</p>	<p>Здатність аудитора усвідомлювати та передбачати наслідки своїх дій чи бездіяльностей у кожній конкретній ситуації та приймати рішення про вибір своїх дій охоче прийняти наслідки такого вибору. Це – дію аудитора у межах етичних норм, як індивідуальних, і норм системного оточення.</p>
<p><u>Принцип №4</u> Об'єктивність</p>	<p>Властивість вільного володіння логічними способами розгляду сутностей об'єктів, що вивчаються, з наступними, гармонійно витікаючими з міркувань, висновками. Ця властивість протилежна суб'єктивності чи упередженості – заздалегідь сформованій думці до розгляду сутності питання.</p>
<p><u>Принцип №5</u> Пунктуальність</p>	<p>Ділова якість аудитора, що виявляється в систематичному невідступному дотриманні встановлених правил, вмінні точно розрахувати час, акуратності, внутрішню самодисципліну та повагу до оточуючих, своєчасність та повноту виконання програми аудиту.</p>

<p><u>Принцип №6</u> Компетентність</p>	<p>Це є ступінь кваліфікації спеціаліста, що дозволяє йому успішно вирішувати професійні завдання, що стоять перед ним, здійснювати продуктивну професійну діяльність і актуалізувати свої особистісні ресурси з належною уважністю та відповідальністю, дотримуючись усіх застосовних законодавчих вимог та демонструючи свої вміння при виконанні роботи.</p>
<p><u>Принцип №7</u> Неупередженість</p>	<p>Качество, связанное с умение выслушать все стороны и выработать итоговое мнение на их основе, это свойство лица, принимающего решение, характеризующее отсутствие у него приверженности к одному из возможных вариантов или к одной из заинтересованных в решении сторон. Это свойство быть независимым от проверяемой деятельности, где это осуществимо, соблюдать объективность на протяжении всего аудита для того, чтобы наблюдения и заключения аудита основывались исключительно на свидетельствах аудита.</p>
<p><u>Принцип №8</u> Конфіденційність</p>	<p>Етичне вимога, застосовується як і експериментальних дослідженнях, і у психотерапії. Відповідно до цієї вимоги учасники або пацієнти мають право на те, щоб інформація, зібрана під час дослідження або сеансу лікування, не розголошувалась без їх згоди.</p> <p>Мовна відвертість, заснована на особливій довірі, що передбачає нерозголошення та щирість. Конфіденційна розмова має відбуватися без свідків, співрозмовник попереджається про конфіденційний характер цього спілкування.</p>

Практика показує, що аудитор не застрахований від аудиторського ризику помилкового висновку навіть у тому випадку, коли він дотримується загальноприйнятих стандартів аудиту.

Наслідки подібної помилки аудитора можуть бути подвійними. У ряді випадків помилка може сприяти підприємницькій діяльності (перепустка аудитором явної невідповідності або наявних ризиків призведе до невинновато завищеної оцінки діяльності підприємства, підніме його імідж), а в ряді випадків

- навпаки, здатна завдавати шкоди діяльності аудованої організації. Наприклад, у разі розголошення конфіденційності аудиторського висновку про виявлені серйозні невідповідності.

Таким чином, ідентифікація потенційних ризиків та розробка превентивних заходів для учасників досліджуваних процесів та для всього суспільства є благородною місією, що запобігає негативним явищам при реалізації цих ризиків. СМК різних підприємств та організацій повинні виявляти та враховувати ці ризики. Ефективність роботи, що проводиться на підприємствах та в організаціях, об'єктивно оцінюється за аналізом даних внутрішніх та зовнішніх аудитів. Однак і в цьому випадку в аудиторський процес може втрутитися «людський фактор», що призводить до аудиторських ризиків.

Нами відзначено низку наступних етичних конфліктів під час проведення аудитів СМЯ. Частина були індуковані аудированою організацією, частина – членами аудиторської команди.

Нижче перераховані найчастіші причини конфліктів етичного змісту, пов'язані з особливістю ставлення аудированих організацій до процедури аудиту.

1. Конфлікт інтересів. В основі виникнення даного типу конфлікту стало знання адміністрації медичного закладу про участь аудитора в спільному бізнесі з її основним конкурентом та надання аналогічних послуг конкуренту особи, що аудировується.

2. Конфлікти міжособистісних відносин. Причиною подібних конфліктів стали зіткнення нових ідей зі старими звичками та уявленнями про стиль роботи лікувальних закладів в умови ринкової економіки, зіткнення цілей різних груп медичних працівників.

3. Суб'єктивізм керівництва. Подібні конфлікти виникали за відсутності прагнення або підтримки з боку керівництва визнати очевидні досягнення їх співробітників в організації впровадження нововведень у роботі зі страховими організаціями – надання медичних послуг строго за стандартами, з використанням формулярних списків лікарських засобів, скорочуючи при цьому страхові витрати на оплату медичних послуг .

4. *Корпоративна змова та тиск з боку колег.* Цей тип конфлікту досить часто зустрічається під час обговорення величини оплати медичних послуг страховою організацією. Наявність ризиків несприятливого результату захворювань у пацієнтів призводить до надмірності діагностичних досліджень та обсягу лікарських засобів, що призначаються, стосовно стандартів медичних технологій МОЗ України.

5. *Можливість застосування санкцій матеріального характеру.* При відстоюванні аудитором інтересів страхової компанії з метою скорочення її витрат на оплату необґрунтованих медичних послуг можливі загрози переривання партнерських відносин та односторонній розрив відносин із страховиками з боку медичного закладу.

6. *Побоювання витоку інформації.* Це одна з найбільш поширених проблем, пов'язана з відсутністю нормативних документів для медичних працівників про види та обсяги допустимої інформації, яка може бути передана третій особі, в даному випадку, аудитору. Надмірна та необґрунтована закритість інформації або її спотворення «з метою безпеки» не дозволяє аудитору формулювати питання відкритого типу, що різко знижує ефективність аудиту.

7. *Наявність упереджень у організації, що аудується.* Багато працівників медичних організацій вважають гарантом якості своєї діяльності «Клятву Гіппократа», яку давали на початку своєї лікарської діяльності. Вони насторожено ставляться до аудиту якості медичної діяльності, який проводить «сторонні» люди.

З боку аудиторської команди було відзначено такі основні конфліктогенні ситуації.

1. *Неприйняття положень кодексу етики установи.* У цьому випадку конфліктні ситуації відбувалися на ґрунті етичних розбіжностей щодо оцінки дозволених будь-яких дій або процедур в аудійному лікувальному закладі, наприклад, принциповій відмові від впровадження ризик-менеджменту або від моніторингу ступеня задоволеності пацієнтів якістю послуг, які він надає.

2. *Наявність упереджень в аудиторів.* Зовнішні аудитори, які проводять аудит другої особи, захищають інтереси застрахованих клієнтів. У ряді випадків вони приступають до аудиту, маючи спочатку упереджену, негативну думку про дії медичного персоналу.

3. *Порушення принципу чесності.* Принцип чесності передбачає справедливе ведення справ та правдивість з боку аудитора. Порушення наголошується в тому випадку, коли аудитор, знаючи про наявність пропущеної, спотвореної або вводить в оману інформації, навмисно продовжує працювати зі звітними документами або іншою інформацією установи, що аудується.

4. *Порушення принципу об'єктивності.* Цей принцип вимагає, щоб аудитор не допускав випадків, коли упередженість, конфлікт інтересів чи інші особи впливали об'єктивність його професійних суджень. Конфлікти виникають щоразу, коли аудитор потрапляє під вплив будь-якого члена аудиторської команди або особи, що аудується, і під цим впливом змінює свої раніше висловлені професійні судження.

5. *Порушення принципу професійної компетентності.* Цей принцип зобов'язує аудитора постійно підтримувати знання та навички на рівні, що забезпечує надання клієнтам або аудиторській організації, в якій він працює, кваліфікованих професійних послуг, які відповідають вимогам міжнародних стандартів якості та національного законодавства. Незнання аудиторами особливостей функціонування різних служб медичних установ викликає у медичного персоналу підозру некомпетентності аудитора.

6. *Порушення принципу сумлінності.* Добросовісність, як критерій правомірності здійснення деяких дій, встановлюється у низці норм. Добросовісність є оцінним поняттям, що дозволяє учасникам регулювати свої взаємини. Вона включає обов'язок аудитора діяти строго відповідно до вимог програми аудиту, уважно, ретельно та своєчасно аналізуючи інформацію та обґрунтовуючи висновки.

7. *Порушення принципу конфіденційності.* Дотримання цього принципу зобов'язує аудитора забезпечити конфіденційність інформації, отриманої в

результаті професійних або ділових відносин, і не розкривати цю інформацію третім особам, які не мають належних та конкретних повноважень, за винятком випадків, коли аудитор має законне або професійне право або обов'язок розкрити таку інформацію. Порушення конфіденційності аудитором може спричинити обґрунтовану недовіру, аж до ворожості, з боку аудованих осіб.

8. *Порушення принципу професійної поведінки.* Цей принцип зобов'язує аудитора знати та виконувати вимоги нормативних правових актів. Він також вимагає від аудитора свідомого запобігання ситуацій, які можуть дискредитувати аудиторську професію. Наприклад, у нашій практиці подібний конфлікт виникав у тих випадках, коли один аудитор зневажливо відгукувався про роботу своїх колег або попередні аудиторські перевірки.

У таблиці №2 відображено характерні проблеми, зазначені співробітниками ОАЛК під час проведення внутрішніх та зовнішніх аудитів в Одесі та Одеській області.

Таблиця 2

Особливості етичних проблем при аудитах першої та другої сторони виявлених під час проведення аудитів МБК (м. Одеса)

Сутність конфліктних ситуацій	Аудити першої сторони	Аудити другої сторони
З боку аудованої організації		
1. Наявність конфлікту інтересів	+	+++
2. Конфліктні міжособистісні відносини між співробітниками організації, що аудується	+++	+
3. Суб'єктивізм керівництва	+++	++
4. Корпоративна змова та тиск з боку колег	+	+++
5. Можливість застосування санкцій матеріального характеру	+++	+++

6. Побоювання витоку інформації.	+	+++
7. Наявність упереджень у аудитуємої організації щодо аудиторів	++	+++
З боку команди аудиторів		
1. Неприйняття положень кодексу етики установи	+	++
2. Наявність упереджень у аудиторів щодо аудитованої організації	+	+++
3. Порушення принципу чесності.	++	+
4. Порушення принципу об'єктивності.	++	+
5. Порушення принципу професійної компетентності	+++	+
6. Порушення принципу сумлінності	++	++
7. Порушення принципу конфіденційності.	+++	+
8. Порушення принципу професійного поведінки	++	+

Примітка: «+» - частота зустрічальності 3:10; «++» - частота зустрічальності від 3:10 до 7:10; «+++» - частота зустрічальності більш 7:10.

Ступінь аудиторського ризику за представленою моделлю ґрунтується на суб'єктивній експертній оцінці аудитора. Якщо він, на підставі своїх розрахунків, приходить до висновку, що наявний рівень ризику є досить низьким, то аудиторський висновок буде сформульовано у бік задовільного ризику. Це означає, що з такого аудиторського ризику ні майновий, ні моральних збитків клієнту і аудитору (аудиторської фірмі) заподіяно нічого очікувати.

2.3.6 Кількісна оцінка якості методу проведення аудиту СМЯ

Для оцінки адекватності використовуваних методів проведення аудиту та для зниження ймовірності ризиків аналізуються чутливість та специфічність методів аудиту. Для цього він використовується стандартна чотирехпольная таблиця (див. таблицю 3).

Таблиця 3.

Чотирипільна таблиця оцінки адекватності використовуваних методів проведення аудитів

Результати аудиту	Достовірний статус організації		Усього
	Ризики є	Ризиків немає	
Невідповідності виявлено	a	b	a + b
Невідповідності не виявлено	c	d	c + d
Усього	a + c	b + d	a + b + c + d

Примітки: a — невідповідності, виявлені аудитором (справді існуючі); b — невідповідності, виявлені аудитором там, де їх немає (неправдиво існуючі); c — невідповідності, не виявлені аудитором, за їх дійсної наявності (неправдиво існуючі); d — невідповідності, не виявлені аудитором (справді не існуючі).

На підставі даних чотирипольної таблиці розраховуються такі показники:

Чутливість методу аудиту = $a/(a+c)$;

Специфічність методу аудиту = $d/(b+d)$;

Прогностичність (прогнозованість, очікування, ймовірність) виявлення невідповідностей = $a/(a+b)$;

Прогностичність не виявлення невідповідностей = $d/(c+d)$.

Чутливість методів аудиту – це частка дійсних невідповідностей, наявних у СМЯ аудиту, організації, які за результатами проведеного аудиту виявлені як невідповідності. Чутливість – це показник ймовірності безпомилкового виявлення невідповідностей, серед реально існуючих невідповідностей у СМЯ організації, що аудується. Правильно підібраний

адекватний метод аудиту, з високою чутливістю, підвищує довіру до висновків аудиторів, якщо вони не знаходять невідповідностей у бездоганно налагодженій СМЯ організації та виключає появу так званих помилок першого роду.

Специфічність методів аудиту відображає ймовірність правильної констатації відсутності невідповідностей у СМЯ організації, якщо їх справді немає. Він визначається часткою висновків про відсутність невідповідностей серед усіх отриманих даних (аудиторських свідочств), в яких реально відсутні ризики, і виключає появу помилки другого роду або «хибно-негативне спрацьовування».

Як ілюстрацію до вищезазначених розрахунків, наводимо оцінку якості аудиторських перевірок 7 районних Лікарняних кас Одеської області. Аналіз статистичної звітності перевірявся за 12 інтегрованими показниками. Таким чином, на основі попереднього вивчення документації було дано оцінку діяльності за 84 показниками ($7 \times 12 = 84$). По 17 із них виникли питання щодо достовірності отриманих результатів. Виїзд аудиторів у райони виявив додаткові 30 помилкових розрахунків та виявив два помилкові висновки про наявність помилок при вивченні попередньої документації.

Наводимо алгоритм розв'язання цієї практичної задачі. При оцінці якості методології аудиту звітної документації, із запропонованою методикою, будується чотирипідлогова матриця. При цьому необхідно взяти до уваги такі вихідні дані: із 17 невідповідностей, виявлених при первинному аналізі документів, дві з них не підтвердилися. Тобто, дійсна кількість невідповідностей при первинному аудиті становила $17 - 2 = 15$. З аналізованих 84 показників насправді були помилковими 45: $(15+30=45)$ правильно розрахованими були 39: $84 - (15+30) = 39$. Клітинку таблиці необхідно заповнити слідом чином: аудит документації без виїзду на місця роботи організацій виявив всього 17 невідповідностей (15 істинних - осередок «а» і два помилкових - осередок «b»). Число пропущених при первинному аналізі, але реально існували невідповідностей виявилось рівним 30 ($45-15 =$) 30. Ця цифра заноситься в клітинку «с». З 39 правильно розрахованих показників первинний аналіз дав за

двома з них хибний висновок про наявність помилки. Таким чином, кількість справжніх висновків про відсутність помилок у розрахунках дорівнювала 37 (39-2=37)) Ця цифра заповнюється в клітинку «d». Матриця набуває наступних значень (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Чотирипільна таблиця оцінки адекватності методу проведення попереднього аудиту звітної документації про лікарняно-касовий механізм діяльності.

Результати аудиту	Достовірний статус організації		Усього
	Ризики є	Ризиків немає	
Невідповідності виявлено	15	2	17
Невідповідності не виявлено	30	37	67
Усього	45	39	84

Тоді:

- чутливість методу $[a/(a+c)]$ оцінюється величиною **0,33** $[15/(15+30)]$;
- специфічність методу $[d/(b+d)]$ - величиною **0,95** $[37/(2+27)]$;
- ймовірність виявлення невідповідностей $[a/(a+b)]$ - **0,88** $[15/(2+15)]$;
- ймовірність не виявлення невідповідностей $[d/(z+d)]$ - **0,55** $[37/(30+37)]$.

Висновок: метод аудиту звітної документації, що використовується, є досить специфічним методом для виявлення невідповідностей (індекс = 0,95), однак мала його чутливість (індекс = 0,33) має наслідком високий ризик (до 55%) пропуску помилок або невідповідностей в оцінюванні якості роботи лікарняних кас. Необхідно змінити критерії аудиту.

Використання подібних об'єктивних методів оцінки якості аудиторських методів дозволить, на наш погляд, усунути ризики, пов'язані з недоліками самих інструментів вимірювань, домогтися головного критерію об'єктивності суджень аудитора – повторюваності чи відтворення його висновку іншою, незалежною від першого аудитора особою.

Подібний метод може бути використаний для порівняльної оцінки компетентності різних аудиторів: чим ближче результати їх висновків до еталонного значення, тим вищий їхній рівень компетентності.

Це і є аргумент, що спростовує звинувачення у суб'єктивізмі аудиторам, які працюють незалежно один від одного, робити аналогічні висновки за аналогічних обставин.

З філософсько-етичних позицій помилки аудиту, пов'язані з недооцінкою реально існуючих ризиків, що супроводжують діяльність лікувальних установ, несуть медико-соціальний характер, оскільки несуть небезпеки, яким мимоволі наражаються ті чи інші соціальні групи в сучасному техногенному суспільстві.

«Ризик» як можливість або ймовірність виникнення несприятливої події, викликаній проведенням аудиту СМЯ, може мати як суб'єктивний характер (внаслідок некомпетентності аудитора), так і об'єктивний характер (робота в агресивному середовищі).

Основні етичні проблеми, пов'язані з ризиками аудитів СМЯ, можуть бути такими:

- 1) Хто визначає наявність ризику і на якій підставі?
- 2) За якими критеріями визначається та хто оцінює ступінь ризику?
- 3) Чи можливе повне усунення цього конкретного ризику?
- 4) Яка міра етичної прийнятності наявності ризику?
- 5) Яка ймовірність помилок першого та другого роду щодо ризику?

Обставини роботи аудитора можуть становити загрози порушення основних принципів етики. Однак описати всі випадки виникнення загроз порушення основних принципів етики та визначити всі доречні дії у відповідь неможливо. Крім того, характер завдань може відрізнятися, і, отже, можуть виникати різні загрози, для запобігання яких можуть бути потрібні різні запобіжні заходи.

Концептуальний підхід до дотримання основних принципів етики полягає в наступному: аудитор повинен ідентифікувати загрози порушення основних принципів етики, оцінювати їх і вживати дій у відповідь щодо таких загроз.

Концептуальний підхід до дотримання основних принципів етики сприяє дотриманню аудитором вимог цього Кодексу та здійснення діяльності аудитора у суспільних інтересах. Він застосовується в будь-яких обставинах, які можуть створювати загрози порушення основних принципів етики, і здатний застерегти аудитора від помилки визнати ту чи іншу ситуацію прийнятною лише тому, що вона прямо не визначена цим Кодексом як неприпустима.

У випадках, коли аудитор виявляє загрози порушення основних принципів етики і, оцінивши їх, приймає рішення, що вони перевищують допустимий рівень, він повинен визначити, чи існують доречні запобіжні заходи і чи можливо вжити їх для усунення загроз або зведення їх до прийнятного рівня. Виконуючи такі дії, аудитор повинен керуватися своїм професійним судженням, аналізуючи, могла б розумна та добре поінформована третя особа, зваживши конкретні факти та обставини, відомі аудитору в момент прийняття рішення, вважати, що загрози будуть усунені або зведені до прийнятного рівня після вжиття запобіжних заходів, і дотримання основних принципів етики не наражається на небезпеку.

Аудитор повинен оцінювати будь-які загрози порушенням основних принципів етики у випадках, коли йому стає відомо (або він передбачає) про обставини або взаємини, які можуть створити такі загрози.

Оцінюючи значимість загрози аудитор повинен брати до уваги якісні і кількісні чинники. Застосовуючи концептуальний підхід до дотримання основних принципів етики, аудитор може зіткнутися з ситуаціями, коли загрози не можуть бути усунені або зведені до прийнятного рівня, або загроза надто значуща, або належні запобіжні заходи з якоїсь причини непридатні. У разі, коли аудитор не може вжити належних запобіжних заходів, він повинен відмовитися від надання професійних послуг, які він запитує, або припинити їх надання, або в разі необхідності відмовитися від виконання завдання (договору).

Запобіжні заходи, які слід вживати аудитору у разі виявлення ним порушення положень Правил незалежності аудиторів та аудиторських містяться у Правилах незалежності. У разі виявлення аудитором порушення будь-якого з положень цих Правил він зобов'язаний оцінити значущість порушення та ступінь

його впливу на можливість дотримання основних принципів. При цьому аудитор має оперативно вжити всіх можливих заходів, спрямованих на усунення наслідків такого порушення. Також аудитор повинен визначити, чи слід йому інформувати про таке порушення, наприклад осіб, яких, можливо, воно стосується, саморегульовану організацію аудиторів, членом якої є аудиторська організація, чи уповноважені державні органи.

Більшість загроз можна розділити на такі види:

а) загрози особистої зацікавленості, які можуть виникнути внаслідок фінансових чи інших інтересів аудитора та неналежним чином вплинути на його судження чи поведінку;

б) загрози самоконтролю, які можуть виникнути у випадках, коли аудитор при формуванні судження в ході виконання поточного завдання безапеляційно покладатиметься на судження, винесене раніше ним самим, або іншим працівником аудиторської організації, або на надані раніше ним чи іншим працівником аудиторської організації послуги;

в) загрози заступництва, які можуть виникнути у випадках, коли, просуваючи будь-яку думку клієнта або аудиторської організації, аудитор доходить до певного кордону, за яким його об'єктивність може бути поставлена під сумнів;

г) загрози близького знайомства, які можуть виникнути внаслідок тривалих та (або) тісних взаємин із клієнтом, коли аудитор надмірно переймається його інтересами або налаштований у всьому погоджуватися з його діями;

д) загрози шантажу, які можуть виникнути у випадках, коли за допомогою загроз (реальних чи сприйманих як такі) аудитору намагаються завадити діяти об'єктивно.

Запобіжні заходи, які можуть усунути зазначені загрози або звести їх до прийняттого рівня, поділяються на:

а) встановлені аудиторською професією, нормативними правовими актами;

б) обумовлені робочим середовищем.

. Запобіжні заходи, встановлені аудиторською професією, нормативними правовими актами, є, зокрема:

а) вимоги до освіти, професійної підготовки та досвіду, необхідних для зайняття професійною діяльністю;

б) вимога постійного підвищення професійної кваліфікації;

в) посібник з корпоративної поведінки (управлінню);

г) професійні стандарти (стандарти аудиторської діяльності);

д) процедури моніторингу та дисциплінарного впливу з боку аудиторської професії та уповноважених державних органів;

е) зовнішні перевірки уповноваженими третіми особами звітів, документів, повідомлень та іншої інформації, підготовлених аудитором.

Певні запобіжні заходи можуть збільшити ймовірність виявлення або припинення неетичної поведінки. Такі заходи включають, зокрема:

а) ефективну, широко висвітлювану систему роботи зі скаргами та претензіями, управління якою здійснюється аудиторською організацією, саморегульованою організацією аудиторів, що дозволяє колегам, аудиторським організаціям та представникам громадськості звертати увагу на факти непрофесійної чи неетичної поведінки;

б) чітко визначений обов'язок повідомляти про порушення вимог етики.

Міжнародними та національними нормами аудиту передбачено моделювання аудиторського ризику. Ці моделі можуть бути представлені у вигляді графічних даних (метод Хасимото), або матричного аналізу (розрахунок ризиків та шансів), або математичних моделей.

Наприклад, кількісний метод передбачає розрахунок аудиторського ризику за наступним алгоритмом:

$A_r = N_r \times K_r \times P_r$, де A_r - аудиторський ризик; N_r - невід'ємний ризик; K_r - контрольний ризик (ризик засобів контролю); P_r - ризик невиявлення (процедурний ризик). Представлена кількісна модель може бути основою

планування аудиту, оскільки дозволяє зрозуміти взаємозв'язок окремих чинників аудиторського ризику і оцінити необхідний обсяг тестування (рис.3).

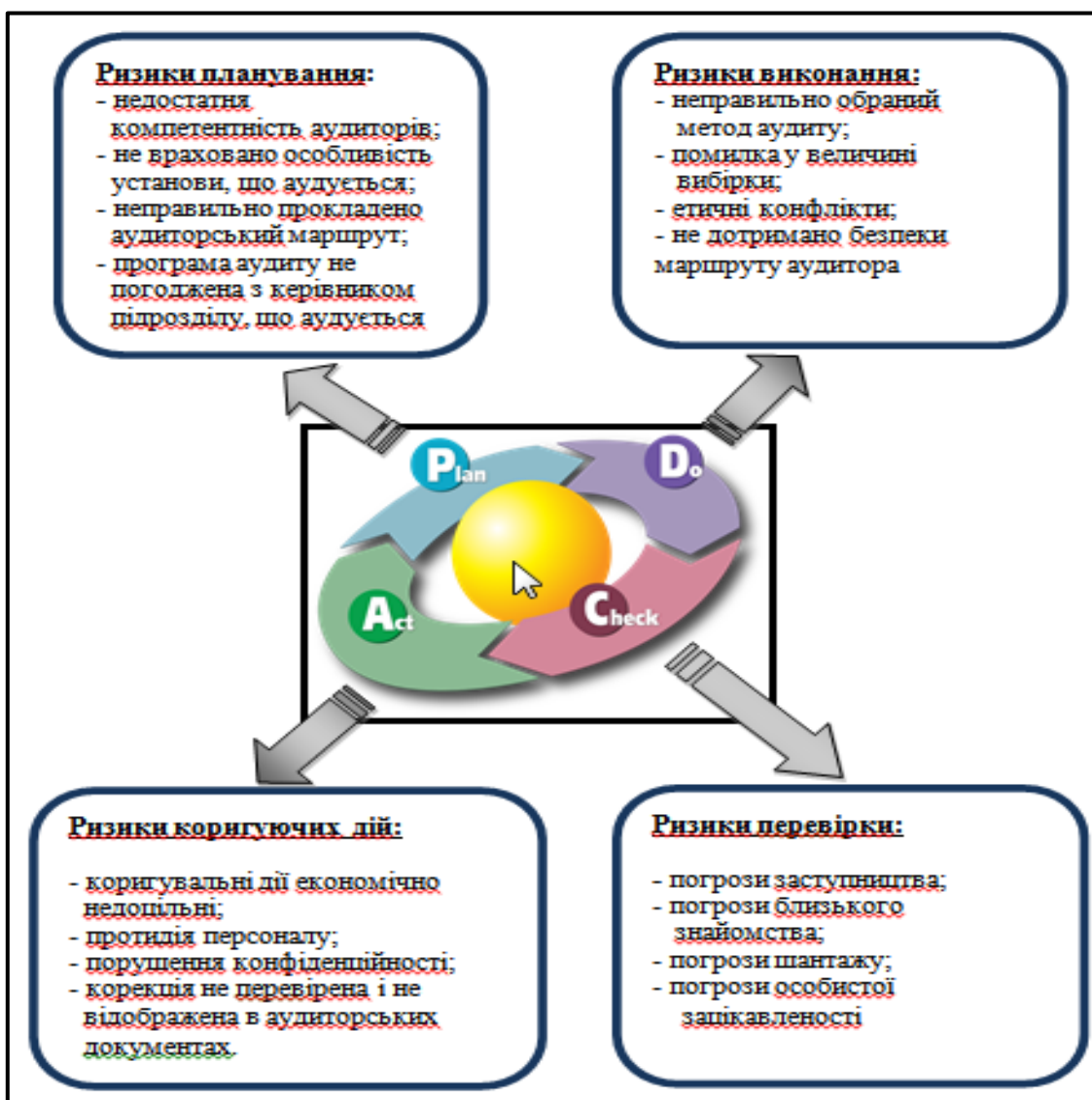


Рисунок 3. Потенційні ризики аудиту СМЯ, що виявляються на різних етапах циклу Шухарта-Демінга.

2.3.7 Вирішення етичних конфліктів

У процесі здійснення професійної діяльності1 аудитор може зіткнутися з конфліктом інтересів. Конфлікт інтересів створює загрозу об'єктивності та може створити загрози дотримання інших основних принципів етики. Такі загрози можуть виникати у випадках, коли:

а) аудитор, здійснюючи професійну діяльність, надає послуги двом чи більше сторонам, інтереси яких щодо цих послуг суперечать одна одній;

б) інтереси аудитора щодо якогось питання та інтереси сторони, якою він надає послуги, здійснюючи професійну діяльність, з цього ж питання суперечать один одному.

Пристаючи до формального чи неформального процесу вирішення етичного конфлікту, аудитор як частина такого процесу повинен самостійно або спільно з іншими особами розглянути:

- а) доречні факти;
- б) існуючі етичні проблеми;
- в) основні принципи етики, які стосуються проблеми;
- г) встановлені внутрішні процедури;
- д) альтернативні дії.

Розглянувши зазначені чинники, аудитор має визначити відповідний спосіб дій, сумісний із основними принципами етики, зваживши наслідки кожного можливого способу дій. Якщо проблема залишається невирішеною, аудитор повинен проконсультуватися з відповідними особами в аудиторській організації з метою отримання допомоги для вирішення етичного конфлікту.

В інтересах аудитора може бути здійснено документування проблеми, деталей будь-яких обговорень її та прийнятих щодо неї рішень.

У разі, якщо значний етичний конфлікт не піддається вирішенню, аудитор може звернутися за професійною радою до саморегулювальної організації аудиторів, членом якої він є, або отримати юридичну консультацію, не порушуючи при цьому конфіденційність.

Існує широке коло випадків, коли аудитору може знадобитися консультація. Наприклад, аудитор може зустрітися з несумлінними діями, повідомляючи про які він може порушити конфіденційність. У такому разі аудитор повинен розглянути можливість отримання юридичної консультації, щоб визначити, чи зобов'язаний він повідомляти про цей факт стороні, зовнішній стосовно аудированої особи, у тому числі уповноваженого державного органу.

У випадках, коли всі доречні можливості вичерпані, а етичний конфлікт залишається невирішеним, аудитор повинен, якщо це можливо, відмовитись

бути асоційованим з предметом, що спричинив цей конфлікт. Аудитор повинен вирішити, чи слід у конкретних обставинах вийти зі складу аудиторської групи, чи повністю відмовитися від виконання завдання (договору) та залишити аудиторську організацію.

Під групою, що виконує завдання, що забезпечує впевненість, розуміються працівники аудиторської організації або аудиторської організації, що входить до тієї ж мережі, учасником якої є дана аудиторська організація, та залучені сторонні фахівці, які виконують у рамках завдання процедури, що забезпечують впевненість. Учасниками групи, яка виконує завдання, що забезпечує впевненість, не є зовнішні експерти, залучені для консультацій аудиторською організацією або аудиторською організацією, що входить до тієї ж мережі, учасником якої є дана аудиторська організація. Також є учасниками аудиторської групи особи, виконують функції служби внутрішнього аудиту клієнта, надають пряму допомогу зовнішньому аудитору під час аудиту.

2.3.8 Питання підготовки аудиторської ланки. Загальні знання та навички

Аудитори повинні мати знання та навички в наступних областях:

а) принципи, процедури та методи аудиту

Для того, щоб аудитор мав можливість вибору та систематичного проведення аудиту належним чином, він має бути готовим до виконання наступних дій:

- застосування принципів, процедур та методів аудиту,
- результативному плануванню та організації робіт,
- проведення аудиту протягом встановленого терміну,
- встановлення пріоритетів та орієнтації на суттєві моменти,
- збору даних за допомогою результативного опитування, вислуховування, спостережень та аналізу документів, записів та даних,
- розуміння відповідних методів та результатів вибіркового дослідження для аудиту,
- перевірка точності зібраних даних,

- підтвердження достатності та прийнятності свідчень аудиту для підкріплення висновків аудиту та висновків,

- оцінки факторів, що впливають на достовірність висновків та висновків за результатами аудиту,

- використання робочих документів для запису діяльності під час аудиту,

- підготовка звітів з аудиту,

- збереження конфіденційності даних,

- результативний обмін інформацією за допомогою особистих знань мови або за допомогою перекладача;

б) систему менеджменту та посилальні документи

Для застосування критеріїв аудиту, знання та навички у цій галузі повинні охоплювати:

- застосування систем менеджменту до різних організацій,

- взаємодія елементів системи менеджменту,

- стандарти щодо системи менеджменту якості або системи екологічного менеджменту, застосовувані процедури або інші документи щодо систем менеджменту, які використовуються як критерії аудиту,

- відмінності та пріоритети посилальних документів,

- застосування посилальних документів до різних ситуацій при аудиті.

- системи інформації та методи санкціонування доступу, забезпечення безпеки, розсилки та управління документами, даними та записами;

в) організаційні моменти

Для розуміння принципів роботи організації, що перевіряється, знання та навички в цій галузі повинні охоплювати:

- розміри, структуру, функції організації та взаємозв'язку (підрозділів) усередині

неї,

- загальні бізнес-процеси та відповідну термінологію,

- культурні та соціальні звичаї перевіреної організації;

***з) застосовувані закони, технічні регламенти та інші вимоги щодо
предмета***

Для роботи в цій галузі необхідні знання та навички повинні охоплювати:

- місцеві, регіональні та національні кодекси, закони, нормативні правові акти та
- технічні регламенти,
- контракти та договори,
- міжнародні угоди та конвенції,
- інші вимоги, що стосуються організації та виконувати які організація зобов'язалася.

2.4 Роль жиророзчинних вітамінів в дерматокосметології

Вступ. Будучи найбільшим і найбільш вразливим органом тіла, шкіра зазнає зовнішніх і внутрішніх травм, так як вона забезпечує взаємозв'язок внутрішніх органів та систем з навколишнім середовищем, а також зовнішні фактори через шкіру впливають на саму шкіру та внутрішній психологічний стан людини.

Стан шкіри та її придатків може вказувати, як на дисбаланс харчування та брак достатньої кількості здорових речовин у раціоні, так і на серйозну патологію з боку серцево-судинної, дихальної або шлунково-кишкової систем.

Певні вітаміни відіграють важливу роль у підтримці всього організму зокрема і шкіри. Важливо отримувати всі необхідні вітаміни, оскільки недоліки можуть спричинити або загострити проблеми зі здоров'ям. Зміни стану та кольору шкіри можуть бути візуальною підказкою основних дефіцитів вітамінів [93, 94].

Вітаміни - це набір тісно пов'язаних органічних вітамерів, які необхідні організму в невеликих кількостях для регулювання обмінних процесів, каталізування біохімічних реакцій, засвоєння багатьох мінеральних компонентів. Основні поживні речовини не можуть синтезуватися в організмі людини в достатній кількості, і тому вони повинні бути отримані з їжею [95].

Перший натяк на те що, за допомогою харчування можна вилікувати або покращити стан хворої людини, були древні єгиптяни. Вони за допомогою печінки, яку додавали в їжу, лікували курячу сліпоту.

Термін «vitamine» у 1912 році запропонував польський біохімік Казимир Функ і складається з двох латинських слів «vital» та «amine», що означає «життєво важливий» та «амінокислота», тоді вважалося, що всі такі поживні речовини являються амінами. У 1920 році британський біохімік Джек Драммонд запропонував змінити закінчення на «-in» оскільки воно використовувалося для нейтральних речовин невизначеного складу – «vitamin» [96, 97].

У 1913 році американський дослідник Елмер Макколлум розділив вітаміни на дві групи: «жиророзчинні» і «водорозчинні».

Жиророзчинні вітаміни - це вітаміни, які розчиняються в жирі або ліпідах. До цієї категорії входять 4 вітаміни: Е, А, К, D. Організм людини поглинає ці сполуки за допомогою харчового жиру через кишковий тракт, який зрештою зберігає їх у печінці та жировій тканині. Наш організм може зберігати жиророзчинні вітаміни дуже довго, де вони можуть накопичуватися, що призводить до симптомів токсичності.

Матеріали і методи. Використані та узагальнені дані літератури, проведено теоретичний аналіз застосування різних лікарських форм жиророзчинних вітамінів в дерматології та косметології.

Історія спостережень і відкриття вітамінів.

Вітамін А (лат. назва *Retinolum*). Першим відкритим вітаміном був вітамін А. У далекому 1906 році англійський біохімік на ім'я Фредерік Гоулленд Хопкінс виявив у молоці невідомі фактори, які не були жирами, білками, вуглеводами, але були необхідними для сприяння росту. Він назвав цю поживну речовину «фактором А», а пізніше у 1913 році двома незалежними групами вчених, Елмер Макколлум та Маргарет Девіс з університету Вісконсин і Томас Осборн та Лафает Мендель з Єльського університету, виявили жиророзчинну поживну речовину як вітамін А, яка була синтезована у 1947 році.

Вітамін Е (лат. назва *Tocopherolum*) - важливий антиоксидант. Він був відкритий у 1922 році дослідниками Каліфорнійського університету Гербертом Евансом і Кетрін Бішоп. У 1931 Г. А. Маттілл і Х. С. Олкотт описали антиоксидантну функцію вітаміну Е. У 1938 році було описано хімічну структуру α -токоферолу, а Пауль Каррер зміг його синтезувати [98].

Вітамін Д (лат. назва *Calciferolum*). Спалах рахіту, зареєстрований у 17 столітті в Англії, був відомий як «англійська хвороба». Її перший детальний опис представив Френсіс Гліссон, він припустив, що дефіцит вітаміну D був основною причиною рахіту.

У 1922 році Едвард Мелланбі відкрив вітамін D під час дослідження, який має антирахітичні властивості. Вітамін D₂ був хімічно охарактеризований у 1931 році. У 1935 році було визначено хімічну структуру вітаміну D₃ і доказано, що він є результатом ультрафіолетового опромінення 7-дегідрохолестеролу. Хімічна номенклатура форм вітаміну D була рекомендована в 1981 році [98].

Вітамін K (лат. назва Phytomenadionum). Вітамін K₁ — речовина, яка синтезується в рослинах і знаходиться в листі.

Вітамін K₂ — речовина, яка переважно синтезується в організмі людини мікроорганізмами (сапрофітними бактеріями) у тонкому відділі кишечника, а також клітинами печінки тварин.

Вітамін K — збірний термін для групи жиророзчинних сполук, відкрит в 1929 році датським біохіміком з питань харчування доктором Хенріком Дамом. Назва вітамін K відображає здатність сполуки підтримувати коагуляцію (вітамін коагуляції), також цією літерою (за скандинавським та німецьким правописами) починається слово «koagulation» — згортання) [99].

У 1939 р. у лабораторії швейцарського вченого П. Каррера вперше був виділений з люцерни вітамін K, його назвали філохінон – вітамін K₁. У тому ж році С. Бінклей і Е. Дойзі отримали вітамін K₂ із гниючого рибного борошна. Це речовина також має антигеморагічну дію, проте з іншими властивостями.

Застосування вітамінів в дерматології та косметології.

Вітамін A. Цей вітамін вважається найулюбленішим та потужним, одним із головних вітаміном у всій дерматології. Ретинол бере участь у різноманітних реакціях: впливає на процеси розмноження та зростання, окисно-відновні процеси, обмін білків, вуглеводів, ліпідів, синтез кортикостероїдів та статевих гормонів, нуклеїнових кислот, надає імуномодельючу дію, так як впливає на відносне та абсолютне збільшення вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові.

Сприятливий вплив ретинолу при запальних, дегенеративних та інших патологічних процесах шкіри є підставою для широкого використання при дерматологічних нозологіях, що супроводжуються гіпертрофією рогового шару епідермісу (усі форми іхтіозу, фолікулярний кератоз, гіперкератози долонь та

підшв). Його застосовують при лікуванні дерматозів, для яких характерні порушення процесів кератинізації (псоріаз), секреторної функції сальних залоз (себорея, себорейне облісіння, звичайні вугри), при ураженні слизових оболонок (лейкоплакія), дистрофії нігтів, патології волосся. У комплексі з іншими засобами ретинол виявляється корисним при лікуванні екземи, хронічної виразкової піодермії, трофічних виразок, хвороби Рейно.

Термін «вітамін А» охоплює групу хімічно споріднених органічних сполук, яка включає ретинол, ретиналь (також відомий як ретинальдегід), ретиноеву кислоту та кілька провітамінів (попередників) каротиноїдів, особливо бета-каротин. Ретиналь є компонентом родопсину - основного зорового пігменту. У формі ретиноевої кислоти вітамін стимулює ріст та розвиток. Ретинол є структурним компонентом клітинних мембран, що забезпечує антиоксидантний захист організму. У раціоні людини доступні дві форми вітаміну А: готовий вітамін А (ретинол та його естерифікована форма, ретиніловий етер) та каротиноїди (провітаміни А). Ретиноїди містяться в продуктах тваринного походження, а каротиноїди — у рослинних продуктах. Каротиноїди провітаміну А: каротиноїди є рослинними пігментами (барвниками). Після проковтування організм перетворює ці сполуки на вітамін А. Існує понад 500 відомих каротиноїдів. Одним з таких каротиноїдів є бета-каротин [100].

Вітамін А застосовують місцево та перорально.

Олійний розчин ретинолу ацетата нашкірний та оральний застосовують при ураженнях поверхні шкіри (виразки, опіки, обмороження), уражені ділянки після гігієнічної очистки змащують розчином і прикривають марлевою пов'язкою (5-6 разів на добу із зменшенням кількості аплікацій до однієї в міру епітелізації). Одночасно препарати призначають всередину.

Олійний розчин ретинолу пальмітату застосовують внутрішньо при захворюваннях шкіри (вугрі, себорея, хвороби волосся, фолікулярний кератоз, еритема надбрівна, облісіння, опіки, рани, обмороження, бульозний епідермоліз, вроджена пахіоніхія, лейкоплакія, сімейна доброякісна пухирчатка Хейлі-Хейлі), а також при дерматозах, що супроводжуються сухістю та уповільненою

епітелізацією (іхтіоз, іхтіозиформні еритродермії, нейродерміт, псоріаз, червоний плоский лишай).

Ретиноєві кислоти третиноїн та ізотретиноїн є місцевими препаратами, які використовуються для лікування кістозних вугрів середнього та важкого ступеня.

Третиноїн є найбільш широко вивченим місцевим засобом для здоров'я шкіри, він ефективний для лікування дрібних мимічних зморшок, грубої текстури, пов'язаної з фотопошкодженнями, і плямистою пігментацією епідермісу. Пероральний ізотретиноїн має унікальну інгібіторну дію на сальні залози та дуже ефективний у лікуванні важких випадків акне. Він зменшує проліферацію базальних себоцитів, пригнічує вироблення шкірного сала та пригнічує диференціювання себоцитів.

Інший пероральний ретиноїд, тігазон (етретинат), завдяки своєму антипроліферативному ефекту, є ефективним при лікуванні псоріазу. Ефективність лікування суттєво зростає при поєднанні етретинату з фотохіміотерапією. Також застосовують тігазон при лікуванні хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота, підгострий червоний вовчак, гіперкератотичну екзему кистей і стоп, долонно-підшовний гіперкератоз, пустульоз долонь і підощв, іхтіоз.

Лікарська взаємодія.

Ретинол знижує протизапальну дію глюкокортикоїдів.

Естрогени підвищують ризик розвитку гіпервітамінозу А.

Синергістом вітаміну А є вітамін Е, який сприяє збереженню ретинолу в активній формі, всмоктування з кишківнику та його анаболічних ефектів.

Вітамін А призначають разом із вітаміном D, рибофлавіном, ніотиновою кислотою.

Ретинол не можна приймати одночасно з нітритами, холестираміном, активованим вугіллям, оскільки вони порушують всмоктування препарату, він не повинен застосовуватися спільно з іншими похідними вітаміну А через небезпеку передозування, розвиток гіпервітамінозу А, а також під час тривалої

терапії тетрациклінами. Одночасний прийом вітаміну А і антикоагулянтів посилює схильність до кровотеч.

Вітамін Е. Назва «токоферол» (від грец. Τόκος — «потомство, дітонародження», і φέρω — «несу») була запропонована Джорджем Калхауном, професором грецької мови Каліфорнійського університету.

Токоферол - група із восьми жиророзчинних біологічно активних речовин (молекул) з антиоксидантною активністю: чотири ізоформи токоферолу (α -, β -, γ - і δ -токоферол) і чотири ізоформи токотрієнолу (α -, β -, γ - і δ -токотрієнол). Лише одна форма, α -токоферол, відповідає потребам людини у вітаміні Е. У печінці людини α -токоферол є формою вітаміну Е, який переважно зв'язується з білком перенесення α -токоферолу і включається до складу ліпопротеїнів, які транспортують α -токоферол у крові для доставки до позапечінкових тканин. Таким чином, це переважна форма вітаміну Е, яка міститься в крові та тканинах.

Цю речовину не просто так називають вітаміном молодості, так як при застосуванні вітамін Е надає наступні ефекти:

- зменшує ступінь шкідливого впливу на клітини і тканини агресивних факторів зовнішнього середовища і проміжних продуктів метаболізму в організмі;
- нормалізує колір обличчя, завдяки поліпшенню мікроциркуляції крові, і сприяє регенерації клітин епітелію, в результаті чого відбувається зменшення виразності дрібних рубчиків;
- сприяє лікуванню вугрової хвороби і постакне;
- чинить протизапальну дію, підвищує імунний захист тканин,
- знижує негативні ефекти ультрафіолетового випромінювання на шкіру і зменшує її роздратування [101].

Вітамін Е застосовують місцево та перорально.

У медичній практиці використовується стабільніший синтетичний препарат - токоферолу ацетат, який в організмі людини не синтезується, він утворюється тільки в рослинах і потрапляє в організм із природними харчовими продуктами.

Випускається олійний розчин токоферолу в різній концентрації для внутрішнього застосування у желатинових капсулах, в ампулах для ін'єкцій, у розчинах для зовнішнього застосування. Для використання в косметологічних цілях (біоревіталізація, мезотерапія, особливо в періорбітальній зоні) виробляються розчини у флаконах з вмістом комплексу вітамінів — «Е», «А», «С», а також різні креми та мазі з вмістом токоферолу. Місцеве використання вітаміну Е включає: загоєння рубцевої та хірургічно-ранової тканини, зволоження та оздоровлення шкіри, профілактика передчасного старіння шкіри, зменшення тонких ліній і зморшок.

У дерматології вітамін Е застосовують також зовнішньо - як масляний концентрат, чи мазь, що містить 3 % токоферолу ацетату.

Пероральні добавки вітаміну Е рекомендуються для багатьох шкірних терапій, таких як: синдром жовтих нігтів, бульозний епідермоліз, шкірні виразки, пролежні та опіки, суброгівковий пустульозний дерматоз, склеродермія, морфея, кальциноз шкіри, феномен Рейно та запальні захворювання.

Пероральний прийом вітаміну Е може зменшити пігментацію мелазми та контактного дерматиту, а також продемонструвати ремісію атопічного дерматиту, запобіганню реакції сонячних опіків, а також подальшому хронічному пошкодженню шкіри. Вітамін Е в поєднанні з іншими антиоксидантами демонструє позитивні результати місцевого фотозахисту, а також затримки росту меланоми шляхом сприяння апоптозу пухлинних клітин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Альфа-Токоферолу ацетат не можна застосовувати внутрішньо у поєднанні з препаратами заліза, срібла, лужнореагуючими засобами, з антикоагулянтами, при дефіциті вітаміну К.

Вітамін Е посилює ефект протизапальних нестероїдних засобів, протиепілептичних ліків, глюкокортикостероїдів, серцевих глікозидів.

Вітамін D, також відомий як сонячний вітамін, нещодавно був причетний до безлічі медичних захворювань. Вітамін D технічно не є вітаміном, а є фактично жиророзчинним прогормональним стероїдом, тому що: може

самостійно синтезуватися в організмі шкірою під впливом ультрафіолетового опромінення; перетворюватися з неактивної форми на активну гормональну форму; взаємодіяти зі специфічними рецепторами, які розташовані у всіх органах та системах організму, тобто має ендокринні, паракринні та аутокринні ефекти [102].

Ендокринні ефекти вітаміну D пов'язані з гомеостазом кальцію сироватки. Вітамін D і кальцій часто приймають участь в тих самих процесах, тому що вони функціонально взаємопов'язані. Вітамін D регулює рівень кальцію в кровотоку, шляхом підтримки абсорбції кальцію і фосфору із кишківника або забираючи кальцій з кісток.

Паракринний та аутокринні ефекти вітаміну D залежать від генетичної транскрипції унікального типу клітин, що експресують ядерні рецептори вітаміну D [103].

На сьогоднішній день група вітаміну D складається із 6 представників. Усі вони беруть участь у засвоєнні кальцію та фосфору, побудові клітин, відновленні тканин тощо. З них лише дві форми мають важливе біологічне значення: D3 – холекальциферол та D2 – ергокальциферол.

D3 – холекальциферол у 80% утворюється в шкірі, як в ендокринному органі, з холестерину під дією b-УФ променів, а 20% надходять з їжею тваринного походження (риб'ячий жир, печінка, яєчний жовток).

D2 – ергокальциферол надходить в організм тільки з рослинними продуктами (хліб та ін.).

Як вітамін D2, так і вітамін D3 перетворюються на 25-гідроксивітамін D3 у печінці, а потім у 1,25-дигідроксивітамін D3 у нирках. Ця остання форма є гормонально активною формою, яка зв'язується з рецепторами вітаміну D і здійснює свій біологічний ефект.

Вітамін D1 – ергокальциферол у поєднанні з люмістеролом. Його самостійно у природі немає, він виробляється в організмі людини під час засвоєння продуктів та отримується ультрафіолетовим опроміненням ергостеролу.

Вітамін D4 – дигідротахістерол, він присутній у грибах. Та відіграє роль грибкового метаболіту.

Вітамін D5 – ситокальциферол надходить в організм із зернами пшениці, не токсичний і не призводить до гіперкальціємії, пригнічує проліферацію пухлинних клітин.

Вітамін D6 – сигма-кальциферол мало вивчений, синтезується у кишківнику у вітамін D3.

Роль вітаміну D для шкіри:

- захищає шкіру від згубної дії УФ променів;
- захищає від фотостаріння;
- забезпечує виживання клітин та уповільнює їх старіння у стресових умовах;
- захищає шкіру від мікробної агресії, запускаючи вироблення антимікробних пептидів (важливо при розації, акне, дерматитах);
- забезпечує локальну імуномодельючу дію;
- запускає програму відновлення порушених механізмів кератинізації, регулює проліферацію та диференціювання клітин;
- забезпечує формування рогового шару – запускає синтез ліпідів та білків, що формують захисний ліпідний прошарок;
- блокує поділ пошкоджених клітин, запобігаючи появі мутацій [104].

У дерматології змінений вітамін D відіграє важливу роль у патогенезі різних запальних і неопластичних дерматозів, він пов'язаний із тяжкістю, короткостроковим і довгостроковим прогнозом, а також рецидивом захворювання. Вітамін D застосовують у поєднанні з кортикостероїдами та фототерапією при вітіліго, псоріазі, екземі, атопічному дерматі, також при різних формах іхтіозів, морфеї, білої пітници, вузликового свербіжжю, келоїдах, аутоімунних захворюваннях, раку шкіри [105].

Застосування вітаміну D у складі косметичних засобів має цілу низку цікавих ефектів, що мають значення не тільки для здоров'я, але й краси шкіри.

У складі косметики вітамін D має антиоксидантну, протизапальну та імуностимулюючу дію та є корисним для будь-якого типу шкіри, його застосовують у вигляді ліпосом, коли досягається стабільність, а дія – максимально контролюється.

Синтезований холекальциферол застосовують у вигляді капсул, крапель, таблеток та навіть внутрішньом'язових ін'єкцій.

Вітамін D у формі водного розчину.

Засвоєння вітаміну D у водорозчинній формі на думку багатьох лікарів іде найкраще. Всмокткування виходить повним, швидким, негативний вплив на травний тракт відсутній, дія пролонгована. Водорозчинна форма вітаміну засвоюється швидше, ніж вітамінний розчин на основі олії. Це відбувається тому, що будь-яка олійна субстанція, потрапляючи у травний тракт людини, повинна бути розщеплена травними ферментами та тільки після цього зможе всмоктатися. Тому олійний розчин вітаміну D засвоюється повільніше і лише за умови нормального функціонування ферментної системи шлунка та кишківника. Водні форми вітаміну D не потребують розщеплення. Вони є міцелярними розчинами. Водний розчин вітаміну D3 всмоктується в 5 разів швидше за жиророзчинний, досягає вищої концентрації в печінці, де перетворюється на активну форму. Ефект від прийому настає швидше: через 5-7 днів, у олійного - через 1-14 днів. Ефект також зберігається довше – до 3 місяців, на відміну від олійного – до 1,5-2 міс. Застосування таких форм можливе навіть при захворюванні шлунковокишкового тракту та жовчного міхура.

Вітамін D у формі масляного розчину.

Жиророзчинний холекальциферол приймають після жирної їжі, а також для нормального засвоєння необхідна жовч. Пацієнти, які не мають проблем із роботою жовчного та печінки, отримують максимальну користь. Якщо діагностовано відповідні патології, результати зменшаться. При ферментної недостатності, захворюваннях нирок масляний розчин вітаміну D не

призначають у принципі. Масляний розчин використовують тривалий час для достатнього накопичення вітаміну Д в організмі.

Вітамін Д у пігулках.

Варіант комфортний у застосуванні, всмоктування може бути досить повільним, усунення дефіцитів потрібен значний час.

Вітамін Д у формі капсул.

У капсулах йде холекальциферол у жиророзчинній формі, до якої додано чисту фільтровану олію – допоміжну речовину, яка покращує всмоктування.

Розуміння, що потрібне для засвоєння Д, правильний вибір форми речовини дозволять отримати максимальну користь від прийому. Зазвичай нормальному засвоєнню заважають: запалення у кишечнику, порушена мікрофлора; проблеми з роботою жовчного міхура; ожиріння; генетичні захворювання - відсутність сприйнятливих рецепторів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Вітамін D 3 не сумісний з протиепілептичними, протигрибковими, антиретровірусними, протитуберкульозними, снодійними препаратами, глюкокортикостероїдами, з препаратами для зниження ваги, так як вони знижують всмоктування препарату.

Одночасне застосування препарату з тіазидами підвищує ризик гіперкальціємії.

Одночасне застосування з серцевими глікозидами може посилювати їхню токсичну дію (підвищується ризик розвитку серцевих аритмій).

Одночасне застосування препарату з антацидами, що містять алюміній або магній, може провокувати токсичну дію алюмінію на кістки та гіпермагніємію у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Одночасне призначення вітаміну D 3 з метаболітами або аналогами вітаміну D можливе лише як виняток і лише з контролем рівня кальцію у сироватці крові (підвищується ризик токсичних ефектів).

Препарати магнію посилюють дію вітаміну Д. Ліки для зменшення кислотності в шлунково-кишковому тракті, у складі яких є магній, при

одночасному прийомі з вітаміном Д можуть викликати збільшення кількості магнію.

При застосуванні залізовмісних препаратів слід розділяти час прийому цих ліків із додатковим прийомом вітаміну D3. Перерва має становити не менше 2-х годин.

Вітамін Е у великих дозах здатний заблокувати його всмоктування в кішківнику. З цієї причини вітаміни Д і Е варто приймати інтервально.

Вітамін D 3 співпрацює з мікроелементами кальцій, фосфор та магній.

Вітамін Д допомагає цим мінералам краще засвоюватися, тому в комплексі вони відмінно доповнюють один одного, позитивно впливаючи на кістки, зуби, м'язи.

Вітамін K2 – відмінна пара для вітаміну D3, оскільки теж відноситься до жиророзчинних нутрієнтів. А ще цей вітамін потрібен для посилення його дії, допомагаючи спрямувати мікроелементи в потрібне русло та запобігаючи їх накопиченню в органах та судинах.

Вітамін К є жиророзчинним вітаміном, який міститься в їжі та синтезується в товстому кішківнику. Він відіграє важливу роль у багатьох функціях організму: є основним регуляторним фактором у процесі коагуляції (згортання крові та здоров'я кісток), має антиоксидантний, протизапальний ефект та властивості колагену.

Вітамін К - це група подібних до будови речовин, найбільш активним з яких є філохінон (вітамін K1), який міститься в рослинах і менахінон (вітамін K2), який синтезується мікрофлорою кишечника. Також випускається синтетичні аналоги вітаміну К– менадіон та водорозчинний фітоменадіон, які за активністю не поступаються природному вітаміну К.

Останнім часом великий інтерес до вітаміну К виявляють дерматокосметологи. Місцеве застосування корисно при таких захворюваннях, як екзема та псоріаз, тому що він відіграє важливу роль у пригніченні типового для цих захворювань шкіри запалення, яке проявляється у вигляді почервоніння та набряку.

Вітамін К зміцнює природну бар'єрну функцію шкіри, завдяки чому вона стає сильнішою та довше зберігає зволоженість. При місцевому застосуванні він також має протизапальні та антиоксидантні властивості, протидіючи як запаленню, так і вільним радикалам (обидва вони сприяють старінню шкіри).

Переваги вітаміну К для шкіри:

- зменшує темні кола під очима, причини виникнення яких можуть бути надмірне перебування на сонці, генетичні фактори, брак сну, поверхнева судинна система та виснаження колагену;
- зменшує ознаки старіння шкіри шляхом стимулювання факторів, які сприяють синтезу колагену в організмі, активують матричний білок, запобігають кальцифікації еластину;
- сприяє загоєнню ран. Дефіцит вітаміну К може уповільнити згортання крові та призвести до надмірної кровотечі, що в свою чергу порушить загоєння ран;
- запобігає пошкодженню шкіри вільними радикалами. Вітамін К діє як антиоксидант, який захищає та блокує негативний вплив УФ-променів сонця, тютюнового диму та забруднень, які впливають на текстуру та зовнішній вигляд шкіри шляхом підвищення кількості вільних радикалів та інших активних форм кисню;
- має протизапальну дію. Вітамін К може стимулювати різні протизапальні гени, що допомагають запобігти екземі, псоріазоподібним станам і алергічним реакціям шкіри;
- бореться з акне. Загальний антиоксидантний і протизапальний ефект вітаміну К діє на надмірне виділення шкірного сала та запобігає появі акне під час коливання гормонів у підлітків;
- покращує шкірний бар'єр, що робить його придатним інгредієнтом для всіх типів шкіри, включаючи чутливу [106].

Вітамін К випускається у наступних лікарських формах: капсулах, таблетках у вигляді розчину, масла, входить до складу кремів.

Менадіол та фітонадіон застосовують перорально у вигляді таблеток (капсул) та ін'єкційно.

До складу косметичних продуктів вітамін К вводять у 1-6% концентрації. При використанні крема з вітаміном К відзначається зменшення гіперемії та гематом після лазерних втручань (лазерний пілінг, лазерна коагуляція телеангієктазій, лазеректомія новоутворень шкіри), пластичних операцій (блефаропластика, ринопластика, ліфтинг, ліпосакція), прискорення розсмоктування гематом після пілінгів та сонячних опіків. Введення 2% вітаміну К в складі наносом на основі фосфатидилхоліну дозволяє підвищити специфічну активність косметичного засобу майже в 6 разів за рахунок підвищення біодоступності фітоменадіону та забезпечити його penetрацію в глибокі шари шкіри.

Взаємодія вітаміну К₃ з іншими препаратами.

Вітамін К знижує дію антикоагулянтів (за винятком гепарину), антибіотиків, сульфаніламідів, саліцилатів, хініну та хінідину.

Препарати для схуднення та секвестранти жовчних кислот перешкоджають засвоєнню жиру та понижують рівень холестерину, можуть зменшити засвоєння організмом жиророзчинних вітамінів.

Для формування міцних кісток потрібен вітамін D, а йому потрібен вітамін К для правильного згортання крові, якщо не врівноважити прийом вітаміну D добавками з вітаміном К, які спрямують кальцій у кістки, цей мінерал почне відкладатися в артеріях. І згодом це може призвести до серцево-судинних хвороб. Це стосується випадків, коли приймати вітамін D у дуже високих дозах, тобто близько 60 000 МО на день, протягом декількох місяців концентрація вільного кальцію в крові збільшиться так сильно, що людина може отруїться.

Висновки. Шкіра є чутливим індикатором дефіциту поживних речовин.

Жиророзчинні вітаміни важливі для різних функцій організму, функціонування імунної системи та здоров'я кісток.

Нестача жиророзчинних вітамінів може відігравати певну роль у патогенезі дерматологічної патології та косметологічному порушенні з боку шкіри, волосся та нігтів.

Таким чином, правильне застосування жиророзчинних вітамінів дає змогу не тільки лікувати захворювання шкіри, а також покращувати зовнішній вигляд шкіри, уповільнити процеси старіння.

SECTION 3. DENTISTRY

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.3.1

3.1 Laboratory methods of research in the diagnosis of oral mucosa diseases. Cytological method

Diseases of the oral mucosa of both adult and children's populations occupy an important place in dental practice [107-110]. Clinical studies show that pathological changes in the oral mucosa are often manifestations of infectious diseases, allergic conditions, and consequence of disorders in the work of various organs and systems in children with concomitant pathology [111-120]. In such cases, the establishment of a final diagnosis requires consultations with doctors of various specialties, and additional research methods [121-127].

Recently, the frequency of manifestations of viral infection in oral cavity has significantly increased among the children's population of Ukraine [112]. It is known that oral mucosa is often the entrance gate for the penetration of the virus into the body. So, according to the WHO, 65-90% of adults and children of the planet are infected with the herpes virus [111]. The growing number of cases of an atypical clinical course of a viral infection in the oral cavity among children requires paediatric dentists to search for new diagnostic approaches. Analysis of the results of microscopic examination of material taken directly from the surface areas of the lesion elements is one of the most informative and accurate methods for diagnosing diseases of the oral mucosa.

Often, inflammatory processes in the oral cavity have a different origin and similar clinical manifestations. Since the results of microscopic (cytological and bacterioscopic) studies are necessary to establish a final diagnosis. In such cases, complex treatment, which is based on the results of cytological diagnostics, can more effectively influence the course of the disease [116, 126].

The results of cytological study of oral mucosa was analysed. Dental examination of patients of different ages was carried out at the department of paediatric

therapeutic dentistry and prevention of dental diseases of the Bogomolets National Medical University (NMU) from 2014 to 2021.

Microscopic examinations were carried out in the clinical laboratory of the dental medical centre of Bogomolets NMU.

Cells taken from the oral mucosa and the surface of the lesion elements (erosion, ulcers, blisters, cracks) were used as the material for cytological studies. In cases of prolonged damage, the material was collected from different parts of erosion due to possibility of formation of morphologically different cells on their its peripheral.

The collection of cytological material was carried out by the method of obtaining dab-imprint, dab-reimprint and dab-scraping. Fixation and staining of the cytological preparations (180) was performed according to the Romanovsky-Gimza method. Dab-imprints were evaluated using light microscopy («МБР-1» [biological worker microscope -1], immersion lens (90), eyepiece 10).

Diagnosis of diseases of the oral mucosa requires the use of various laboratory methods: microscopic (cytological, bacterioscopic), bacteriological (cultural), virological, molecular biological (DNA-polymerisation method), immunological, allergological and general clinical.

Usually, oral mucosa is covered with stratified scaly non-keratinised epithelium. The cytological preparation of intact oral mucosa is characterised by the presence of large epithelial wing cells, a small nucleus and a pale blue cytoplasm. The cells of epithelium are tightly adjacent to each other. Single white blood cells are present in the visual field in Fig. 1.

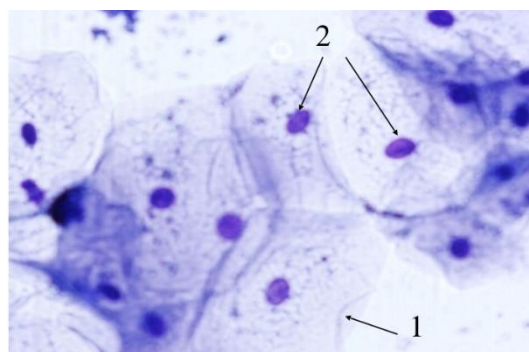


Figure 1. Photo dab-imprint from the surface of the non-keratinised epithelium of oral mucosa (norm: 1 - epithelial wing cell, 2 - nuclei of epithelial cells).

The epithelium of the oral mucosa is keratinised in areas of increased mechanical stress (gums, back of the tongue, the line of contact of the teeth on oral mucosa of the cheeks, hard palate). This is also the norm. Enucleated epithelial wing cells (having lost the nucleus) are found in cytological preparation from these areas.

The nonspecific acute inflammation of the oral mucosa caused by opportunistic bacterial microflora of the oral cavity is characterised by the presence of significant qualitative changes in epithelial cells. Epithelial cells are in the stage of degeneration, numerous inclusions, vacuoles appear in the cytoplasm in Fig. 2.

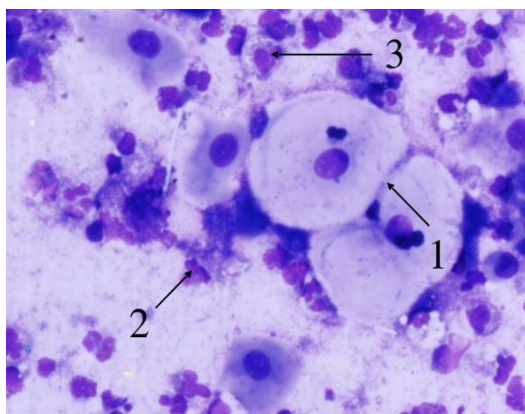


Figure 2. Photo dab-imprint of the oral mucosa in acute nonspecific inflammation, the initial stage: 1 - epithelial cells of the surface layer are located in groups, 2- the remnants of cellular elements, 3- a small number of white blood cells.

The progression of nonspecific inflammatory process in the oral mucosa is accompanied by the process of destruction of a significant number of cells. All visual fields in the dab-imprint are covered with detritus, remnants of cellular elements. There are a large number of microorganisms, the presence of a significant number of white blood cells in Fig. 3.

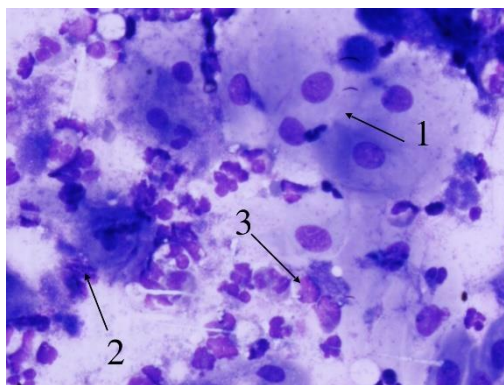


Figure 3. Photo dab-imprint from the surface of the oral mucosa in acute non-specific inflammation, the stage of exacerbation: 1 - intact single epithelial cells, 2 - the entire field is covered with the remnants of cellular elements, 3 - a significant number of white blood cells located in groups.

Epithelial cells of oral mucosa also change if the inflammation is associated with a viral infection. The cytological picture in this case will be characterised by presence of giant multi-nucleated cells on the place of erosions. This cells have flat-angulaited or changed shape with an increased number of nuclei. The number of nuclei can vary from 2 or more nuclei in such cells in Fig. 4.

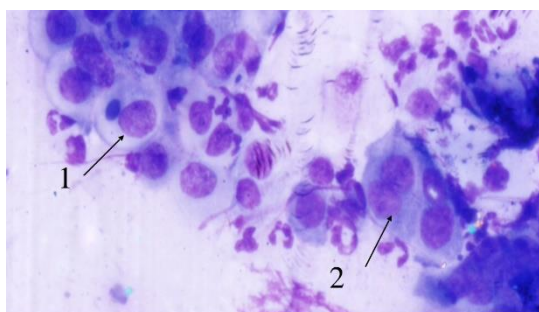


Figure 4. Photo of dab-imprint from the surface of erosion during inflammation of the oral mucosa of viral etiology: 1 - cells of the prickle layer of epithelium (small in size with a large nucleus), 2 - giant flat-angulaited binucleated cell.

Cytological changes in the oral mucosa during viral infections are detected only in the first two days after the appearance of erosive elements in the oral cavity. After some time, pathological multi-nucleated cells are not detected in cytological preparations due to morphological changes in the erosive surface.

It should be noted that the detection of multi-nucleated cells proves the viral nature of the disease. The method of cytological diagnosis should be carried out among patients with suspected viral nature of the disease of the oral mucosa, as well as in cases of atypical course of the disease.

Molecular biological method (PCR and DNA-hybridisation) is used to identify the type and kind of viruses and its amount in the biomaterial. The sensitivity and specificity of polymerase chain reaction (PCR) is 98% - 94%. PCR should be performed in cases of severe viral mixed infections. PCR results can be obtained in 3-6 hours. Oral fluid (saliva) or blood are materials for this study.

The cytological method is also used for the differential diagnosis of diseases that are accompanied by the formation of blisters of the oral mucosa. Acantholytic pemphigus is one of these diseases. Development of blisters is associated with the acantholysis of epithelial cells in Fig. 5.

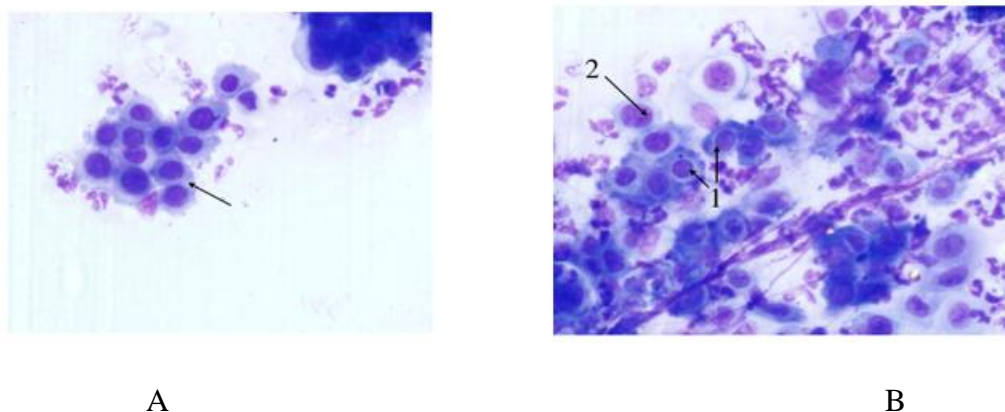


Figure 5. Photo of dab-imprint from the erosive surface of oral mucosa with acantholytic pemphigus. A - cells of the prickly layer of the epithelium. B-1– layers of Tzanka cells. B-2- progenitor Tzanck cell (cell from which Tzanka cells are formed).

The dab-imprints are recommended to be applied from an erosive surface in place of the blister. The ill-defined cells of the prickly layer of the epithelium are defined in the dab-imprint. This cells has a smaller size. These cells contain a large nucleus, which occupies almost the entire cell. The colour of such cells is

heterogeneous. The layers of ill-defined prickle cells of the epithelium are diagnosed in patients with acantholytic pemphigus in Fig. 5 - A.

The presence of Tzanck cells in dab-imprint is necessary for the diagnosis of acantholytic pemphigus. Tzanck cells are typical cells of this disease. They have a pronounced bright corolla around the enlarged nucleus. This corolla is a marker of Tzanck cells. Acantholytic Tzanck cells can be present in the preparations both in the form of single cells, and in a large number of cells located in layers in the visual field in Fig. 5. B-1.

Often, progenitor cells of Tzanck can be found in the preparations. These cells have a reduced size and a large nucleus (Fig. 5. B-2). The cytological examination is recommended to repeat. The final diagnosis of acantholytic pemphigus can be installed only after detection Tzanck cells in dab-imprint from the surface of erosion of the oral mucosa.

Young epithelial cells, juvenile cells (white blood cells), mononuclears, motile phagocytics are determined in the oral mucosa at the initial stage of erosion regeneration. There are also epithelial cells with a complete morphological structure (late cell) and white blood cells that actively phagocytise. The number of microorganisms is reduced.

There is a predominance of the number of cellular elements due to young epithelial cells over the number of morphologically mature white blood cells, mononuclear cells during the active regeneration of erosion.

The effectiveness of epithelialisation of erosion during the course of treatment can be determined by calculating the index of the cell-epithelial ratio Kimele E.V. :

$$IRCE = V_c / V_e,$$

where, V_k – the percentage of all cellular elements of the cytogram (lymphocyte cells, phagocytes, macrophages); V_e – the percentage of epithelial cells.

This index of intact oral mucosa is equal to 0.08 [117].

So, the cytological method is one of the most informative laboratory methods in the differential diagnosis of erosive and inflammatory lesions of the oral mucosa. This study is used to identify typical cellular changes of oral mucosa in diseases of various

etiology, including viral origins. The cytological method allows differential diagnosis of diseases of the oral mucosa in accordance with the principles of evidence-based medicine. This research method is also important for studying the effectiveness of the prescribed treatment by cytological monitoring of the process of epithelialisation of the oral mucosa.

SECTION 4. DISEASES

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.4.1

4.1 Degenerative and stenotic changes in the cervical spine of mammals

About the degenerative-dystrophic process present in mammals, there are many publications and scientific articles, but the etiology and pathogenesis of the disease are still largely undefined at present. Although there are many similarities in this disease between humans and small domestic animals, there are also some differences. In our study, we compared the etiopathogenetic, morphological, clinical symptoms, and syndromes of degenerative spondyloarthrosis, intervertebral osteochondrosis, deformative spondylosis, and spondylolisthesis, which are the main manifestations of the degenerative-dystrophic process in the cervical spine structures. The processes occurring in the vertebrae, intervertebral joints, discs, ligamentous apparatus significantly affect clinical signs, comfort, and full-fledged life. It is advisable to take a comprehensive approach to each individual patient: apply one or several visualization methods during examination, carefully study clinical symptoms and syndromes, medical and life history, objective data, laboratory diagnostics, additional examination methods such as CT/MRI, radiography, radioscopy, etc. The degenerative-dystrophic process is associated with pain syndrome of varying intensity, both in humans and in certain groups of animals. More often, intervertebral osteochondrosis and deformative spondylosis affect both people and large dog breeds weighing over 20 kg. There is also a fraction of patients who, radiologically, are diagnosed with stenotic changes in the spinal canal during CT or MRI examination, but clinical data, complaints, paraplegia, or paresthesia are not detected. In our study "Asymptomatic degenerative disc disease and spondylosis of the cervical spine. MRI" by Teresi LM, Lufkin RB, Reicher MA et al. (1987), it is noted that the frequency of asymptomatic stenosis in old age is at least 25%, as argued by German scientists, including Andreas Raabe [129]. It is a well-known fact that humans have bipedal locomotion, while animals have quadrupedal locomotion. Therefore, they bear different axial loads on the spine, internal organs, etc.

It is impossible to assess posture in animals. Different groups and species of animals and humans do not have similar physical loads, especially on the cervical spine, but they have a similar anatomical and simultaneously functionally different body structure, skeleton, etc. Degenerative-dystrophic processes in the cervical spine are an urgent problem for them. In our research, we have noticed that the degenerative process in the cervical spine, both in animals and in humans, can affect gait and balance: symptoms of dizziness, vertigo, hearing or vision impairment may appear in humans and may require significant correction in some cases. For animals, especially large dog breeds, characteristic signs include walking in circles, tilting their head to the floor, limping on their front or hind legs. Subjectively, both humans and animals complain of pain, which is almost the main symptom, as well as various types of paresthesia and numbness of one or several fingers, partial or generalized numbness in the upper limbs, and possible balance disturbances. In small domestic animals, behavioral changes are characteristic, reduced activity during walks, whining, which is interpreted as a manifestation of pain syndrome, leaning to one side, which is interpreted as a balance disturbance. During objective examination by veterinarians, changes in superficial and deep sensitivity, reflex changes are detected. Depending on the manifestations, similar symptoms may be present in the legs in humans and in the hind limbs in animals. Spanish neurosurgeons-practitioners, studying clinically significant criteria for stenotic changes in the cervical spine by John Shim, MD, FACS, Orthopedic Surgeon (2016) and Brian McHugh (2017), symptomatology, clinical and syndromic picture, diagnostics, propose modern methods and ways of diagnosing and treating degenerative changes in the cervical spine. It is important for Ukrainian doctors and the global medical community to exchange modern methods and ways of diagnosing degenerative changes in the cervical spine, as this pathology affects many people worldwide and is not endemic. The multifactorial nature of pathology in the cervical spine, the diversity of syndromes and symptoms, insufficiently studied etiopathogenic factors of the development of degenerative changes, progression and unstable remissions of the pathology present a challenge for doctors and veterinary doctors in the search for new etiopathogenetic mechanisms of the disease, prevention, and

treatment. To support Ukrainian doctors, BMJ Publishing Group Ltd provides free access to the online edition of the British Medical Journal, specifically to two online resources - BMJ Best Practice and BMJ Learning [130]. Also, in the cervical spine, there is degenerative disease of the cervical spine (cervical spondylosis)-this is the osteoarthritis of the spine, which includes spontaneous degeneration of disc or facet joints. Manifestations include axial pain in the neck and neurological complications [131]. To search for new etiopathogenetic factors in the development of degenerative-dystrophic process, to determine groups of patients and small animals, and criteria for including patients in the study were: pain syndrome in the upper part of the torso, disturbances of segmental innervation of the hands, characteristic conductive disorders, and the presence of degenerative-dystrophic processes in the cervical spine. Similar clinical disorders and neurovisualization data in animals also served as criteria for their inclusion in the study.

Problem Statement: The exclusion criteria for patients in the study included the presence of comorbidities such as developmental defects, dysplasia, and dysraphism of vertebral bodies and intervertebral joints, cystic changes in vertebral bodies, oncopathology, diagnosed osteoporosis, and systemic connective tissue diseases. Animals were excluded from the study if they exhibited pathological processes similar to those observed in humans and if they belonged to chondrodystrophic dog breeds. For the objectivity of the study and the analytical process, a retrospective analysis of medical histories was conducted after CT scans of the cervical spine in 65 patients (human subjects). Clinical-morphometric and CT examinations were performed on 75 small domestic animals: 14 cats, 42 dogs weighing up to 20 kg, and 19 dogs weighing over 20 kg, with the participation of owners at the "Favorit" Veterinary Center, License No. 571, issued on July 19, 2017. The study was conducted due to pain reactions in animals, including neck tenderness, acquired neurological deficits, and characteristic motor disorders. Computer tomography was used for neurovisualization of pathology in animals, utilizing the Philips MX 8000 CT scanner (Amsterdam, Netherlands, 2002). Neurovisualization and examination of human subjects were performed at the "MEDCORUG" Medical Center, License No. 565755, series AB, on the Siemens

SOMATOM Definition AS CT scanner (Munich, Germany, 2017). The age of dogs was converted to human age using the formula: human age = 16 x (natural logarithm of dog age) + 31 [132]. The average age of dogs compared to the age of humans was 43.4 ± 7.0 years, which was identical to the data in examined humans - 41.5 ± 5.2 years ($p < 0.001$). The intensity of pain in humans was recorded using a 10-point visual analog scale, while in animals, it was assessed using a 5-point scale with evaluation of physique, gait, behavior, response to palpation, and body tension. Morphometric-densitometric measurements of vertebral density were performed in Hounsfield units according to scanning protocols for both humans and animals in line with commonly accepted recommendations. The Pavlov-Torg index was used to study the dimensions of the human spinal canal to detect cervical canal stenosis. All veterinary examinations were conducted with the permission of animal owners. Instrumental examinations and clinical procedures were painless, non-invasive, taking into account the individual condition of each patient and animal. All studies were conducted in accordance with existing bioethical standards. The obtained data were presented as the mean (\bar{x}) and standard error of the mean (SE). One-way analysis of variance (ANOVA) with subsequent Neuman-Keuls post-test was used to identify significant differences between the study groups. The non-parametric Kruskal-Wallis test was used to identify significant differences when using untreated absolute indices. A value of $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference. In the course of the work, the data on the leading manifestations of degenerative-dystrophic changes in the cervical spine, such as neck or upper back pain radiating to the arms, of moderate intensity according to the visual analog scale, and characteristic tension headaches, combined with the above-mentioned painful manifestations, were obtained. Like the pain syndrome, frequent systemic dizziness intensified with head and neck movements. Clinical neurological symptoms were characteristic of disorders of segmental innervation, which are typical for secondary myelopathy, radicular, and other syndromes due to degenerative changes in the bone-cartilaginous apparatus of the neck. In this case, the above clinical picture was associated with stenotic changes in the spinal canal in the cervical spine, which appeared on CT scans against the background of degenerative

spondyloarthrosis, intervertebral foramen narrowing, degenerative spondylolisthesis, hypertrophy of the longitudinal and yellow ligaments, and was additionally determined by disc protrusion, the presence of vertebral outgrowths, and intervertebral joints. Such damage influenced the further formation of acquired spinal stenosis and also involved the vascular structures of the neck, ganglia, and nerve roots and the closely located vegetative structures in the pathological process. Early diagnosis and preventive treatment are key to preventing complications such as radicular neurological manifestations of the upper extremities, neck, occipital area, myelopathy due to complications of cervical osteochondrosis, such as protrusions and intervertebral disc herniations, circulatory disturbances, vertebrobasilar symptoms, and visual impairments. For the examination of patients, computer tomography, compared to the prototype of magnetic resonance imaging and other radiological and functional examination methods, will allow for the early objective diagnosis and objective assessment of acute and chronic pain in cervical osteochondrosis in humans and domestic animals, improving the somatic condition of patients, reducing the number of relapses, complications, and enhancing the quality of life for people. According to the literature and our data, large and giant dog breeds are more likely to suffer from intervertebral osteochondrosis. Computer tomography and magnetic resonance imaging of dogs of both sexes and such breeds as the Labrador Retriever, Rottweiler, Golden Retriever, English Mastiff, and English Bulldog revealed combined pathology: damage, degeneration, calcification of the intervertebral disc, marginal bone osteophytes, calcification of the ligamentous apparatus, displacement of vertebrae relative to the axis of physiological lordosis, narrowing of intervertebral foramen, as a result, root syndromes, and structural spinal canal changes and signs of compressive myelopathy. The cervical spine (CVS) is the most complex joint system in the human body, containing thirty-seven individual joints that facilitate numerous movements of the head and neck. The seven cervical vertebrae, with their capsular, ligamentous, tendinous, and muscular attachments, offer relatively poor protection for their connections compared to the skull and rib cage [133]. The contents of this anatomical cylinder, located between the skull and rib cage, include the vertebral and carotid

arteries, the spinal cord, nerve roots, and the brainstem [134]. Another pressing issue is the tendency for "rejuvenation" of degenerative-dystrophic processes in the CVS. The peak incidence occurs in middle-aged and adolescent individuals. In the young population, this pathology is more common than alcoholism, drug addiction, and asthma [135]. Among the most prevalent progressive chronic pathological conditions in the cervical spine are acquired spinal canal stenosis, which, in cases with clinical symptoms, can reach up to 80% [136]. The frequency of spinal canal stenosis increases with age, and the rate of disability cases also rises (Galbusera & Wilke, 2018; Davison et al., 2020). It is necessary to clarify and optimize the etiopathogenesis and diagnostic factors of stenosis in humans. This issue is particularly relevant and practically unexplored in veterinary medicine (Pavlov et al., 1987; Amadu et al., 2017). Furthermore, anatomical indicators may not always align with clinical manifestations in both humans and animals, necessitating further clinical-morphometric clarification [137]. The determination of the causes of acute and chronic pain in degenerative-dystrophic processes in the cervical spine and its complications, such as organic stenotic changes in the structures of the spinal canal, intervertebral disc protrusion, marginal bony outgrowths of vertebral bodies, degenerative changes in intervertebral joints, etc., is crucial. Neck pain significantly affects the quality of life for humans and small domestic animals. In the clinical picture of cervical disc degeneration, neck and back pain dominate, affecting more than half of the global population, with a prevalence rate of 60-80%, which has increased by 21% over the past 10 years. Chronic pain ranks fourth in the causes of disability (Yemecz, O.T. 2020) [134, 136, 138]. Objective tomographic diagnostics, along with other instrumental and differential diagnostics of degenerative-dystrophic processes in the cervical spine in mammals, is one of the leading methods in the clinical practice of neurologists, neurosurgeons, orthopedists, traumatologists, rehabilitators, veterinarians, therapists, cardiologists, and physical rehabilitation specialists. Patients often experience pain, paresthesia, and upper limb dysfunction in humans, and similar syndromes in the forelimbs of animals. Pain, in combination with other neurological symptoms, may require surgical intervention. Treatment options range from non-surgical measures to decompression,

instrumental spondylodesis, or a combination of both laminoplasty, instrumentation, or a combination of both [139]. In diagnostic search and clinical diagnosis formation, magnetic resonance imaging (MRI) is used, selecting the optimal scanning parameters [140]. Computed tomography (CT) for domestic animals is a visualization method based on measuring and computer processing the difference in X-ray attenuation by tissues with varying densities. Despite being based on X-ray radiation, CT has significant advantages over standard radiological diagnostics and is often used in cases such as trauma or lung examinations before MRI. To understand the difference between MRI and CT, it is necessary to know the fundamental differences between these types of imaging. Magnetic resonance imaging obtains data on the condition of internal organs and systems by using a strong magnetic field, while CT relies on X-ray radiation. Both methods are effective for examining the abdominal cavity, soft tissues of the head, bones, and other body parts. Different scanning methods are prescribed depending on the individual patient's needs [137, 141]. The higher the sensitivity and specificity of the CT method and the technical capabilities of the CT machine, the better tissues that even slightly differ in morphological structure are differentiated. CT provides precise information about the size and density of individual organs and tissues. The imaging obtained in the plane of the investigated cross-section eliminates the overlaying of "shadows" and allows for assessing the localization, nature, and extent of the disease focus [142].

CT with intravenous contrast for cats and dogs, as well as all exotic animals and rodents, is a highly informative diagnostic procedure. It involves performing a CT after introducing a contrast agent into the mammal's body. The substance is transported by the blood, accumulates in areas with active blood supply, and reflects X-rays. Using contrast enhancement can make CT scans clearer, visualize soft tissues, blood vessels, areas of inflammation, and oncology, as stated by veterinarians at the Zoolex Clinic [139, 140, 145]. Post-processing of tomographic images performed with CT allows for qualitative and quantitative CT analysis. Quantitative CT analysis (Q-CTA) is a set of tools that help make quantitative measurements in anatomical structures [135, 140, 143]. By changing the brightness and contrast, i.e., shading surfaces from different

sides, you can significantly improve the visualization of the area of interest. Additionally, real-scale manipulations with three-dimensional images include scaling, rotation around any axis, and "cutting out" organs to demonstrate structures located beneath the tissues. By making tissues transparent, the organs are exposed. It is easy to measure distances, three-dimensional volumes, and angles [144]. If necessary, under the same anesthesia, a material can be taken for cytological examination (the location of the biopsy needle can be monitored on the tomograph). This allows viewing native scans (scanning "as is," without additional contrasting) [145]. Before performing a CT examination, thorough anesthesia planning is required, which includes evaluation by an anesthesiologist and patient stabilization, premedication, induction and maintenance of anesthesia, monitoring, and post-anesthesia recovery [143,144, 146]. The care of animals until their full recovery is the responsibility of a veterinarian. According to available open sources, such clinical symptoms were observed in more than 80% of human patients and more than 65% in large and giant dog breeds. Perhaps such changes in the cervical spine are key factors in acute and chronic pain in mammals. The relevance of the Pavlov-Torg index for CT of the CVS for an objective assessment of stenosis of spinal canal structures in all groups of young and middle-aged mammals, taking into account the formula $(\text{human_age} = 16 \ln(\text{dog_age}) + 31)$ [146]. Measurements of the Pavlov-Torg index on X-rays and on magnetic resonance images of the CVS reflect the same result: stenosis [147]. Researchers, Danika Bannas from the University of California at Davis and Elaine Ostrander from the National Institutes of Health, compared changes in the methylation pattern with humans, studied 104 Labrador Retrievers, from puppies a few weeks old to 16-year-old dogs, and studied age-related problems and aging of the body as a whole and individual organs and systems. The calculation of the dog's age to human age was carried out according to the formula and data of Christian Yates et al. (2020) [148]. Degenerative and dystrophic lesions of the spine significantly affect the quality of life of humans and mammals, leading to the development of neurological deficit, restricted mobility, and pain syndrome. The most clinically significant consequence of the progression of degenerative-dystrophic changes, mainly in the form of stenosis at the CVS level, is

cervical spondylotic myelopathy, the predominant cause of all myelopathies in adults [149]. In her work (2017), I. K. Bakumenko studied the features of the formation, clinical picture, and developed an algorithm of vestibular dysfunctions in degenerative changes in the cervical spine in humans with signs of vertebral artery compression on the background of intervertebral osteochondrosis [150]. Additionally, the author (Bakumenko I. K., 2017) conducted experimental studies on laboratory rats dynamically, after bilateral occlusion of vertebral arteries. As a result of the experiment, it was found that in animals with impaired blood circulation, specifically occlusion of vertebral arteries, the same symptoms appeared as in humans - akinesia and hypokinesia. Neurological deficit is a clinically significant pathology. It is well known that intervertebral discs of the cervical spine at the C2-C7 level, which make up the vertebral-mobility segments, perform a cushioning function between the vertebrae, and participate in providing full head and neck movements. Intervertebral discs that have not undergone degenerative changes, retain the pulpy core, without signs of dehydration and sequestration, withstand intensive and everyday loads. When the muscular apparatus is exhausted by stress, and the pulpy core of the intervertebral disc begins to change its structure (dehydration, degeneration, sequestration), this leads to pathologically altered vertebral mobility in these areas [151]. In her research, O. Ye. Yurik [133,152,153] based on long-term clinical-functional, biochemical, and immunohistological studies found that the formation of CVS damage and neurological manifestations, primarily depends on disturbances in the activity of the autonomic nervous system (ANS) in the form of subclinical systemic autonomic dysfunction. Along with neuro-dystrophic changes in the structures and tissues of the spine, vascular dysfunctions, a large number of reflex syndromes activation (mainly sympathetic-adrenal reactions) of the ANS affects the hormonal status, especially in women, which, in turn, is reflected in the disruption of the structures of the musculoskeletal system in the CVS, and even more triggers ANS dysfunctions, launching a series of somatic disorders, including metabolic diseases in mammals."

Key words: *degenerative-dystrophic changes, cervical spine in mammals, intervertebral osteochondrosis.*

Objective: Differentiation and determination of clinical, etiopathogenetic factors with CT data in humans and animals. The CT method is objective and informative in diagnosing intervertebral osteochondrosis in all mammals. Morphometric analysis of CT results and their correlation with objective clinical syndromes and subjective data.

Research methods: Determination of objective and subjective clinical data of human patients, morphometric, syndromal, anatomical-physiological, statistical data, computer tomographic diagnostics of the cervical spine in humans and small domestic animals.

Tasks: To determine the clinical significance of the occurrence and features of the clinical manifestations of degenerative-dystrophic and stenotic changes in the cervical spine in mammals. Determine models for clinical trials.

Research object: Humans, small domestic animals of various breeds and weight categories, the significance of the degenerative-dystrophic process of the cervical vertebrae.

Research subject: People with discomfort and pain of varying intensity in the neck, upper limbs, proximal chest area; domestic animals with a corresponding clinical picture, pain in the neck, and gait disturbances in the front limbs, paresthesias.

Materials and Methods:

During the period of 2017-2021, examination of domestic animals was conducted at the veterinary center "Favorit", located at 4v Artillery Street, Odessa. For retrospective analysis of degenerative-dystrophic changes, computed tomographic examination with painful and radicular neck syndrome was studied in humans (65 individuals) and small animals (75 animals). Clinical and visualization examinations of animals were performed at the veterinary center, using computer tomography for animals "Favorit" by veterinary doctors. Animals with dysraphic pathology of the spine and intervertebral joints, other developmental anomalies, acute traumas, and oncological pathology were excluded from the study. The identification of the cause of pain syndrome in the cervical spine and front limbs, clinical syndromes, and paresthesias in small animals is an important aspect in the differential diagnosis

between the degenerative-dystrophic process of the cervical spine and local lesions of the shoulder-blade and elbow joints, as these pathologies have many similar features, although there are clinical and morphological differences. A symptom such as lameness in the front limbs of animals can be a complication of intervertebral osteochondrosis in medium, large, and giant breeds, as well as joint changes [154]. In small breeds and cats, similar symptoms may be present in dysraphias of various anatomical structures of the cervical spine and are not associated with complications of intervertebral osteochondrosis, as in such species of animals, minimal degenerative-dystrophic changes were found in intervertebral discs during CT examination, and this was observed in a small number of mammals, and there were also no changes in the bodies of the vertebrae and intervertebral joints. Additionally, a retrospective analysis of computed tomographic examination of humans was conducted, analyzing changes in the cervical spine against the background of degenerative-dystrophic processes. The age range of all patients included in the sample was: men from 29 to 65 years old, women from 20 to 65 years old. The average age in men was 41.5 ± 5.4 years, in women - 41.5 ± 4.9 years. The age of all examined animals ranged from 1 to 14 years. The age of dogs was converted to human age using the developed formula: $\text{human age} = 16 \times \ln(\text{natural logarithm of the dog's age}) + 31$. The calculation of the formula is based on the quantitative translation of aging from a dog to a human through conservative remodeling of epigenetic networks. (Wang T, Ma J, Hogan AN, Fong et al., 2020; Yates K., 2021) [140, 142, 155]. For grouping cats by age, 6 categories were distinguished. Infant 0-6 months; youth lasts up to 2 years; young age - from 2 to 6 years; maturity - from 7 to 10 years; old age - from 10 to 14 years; elderly - over 14 [135, 138, 156]. The average age was: in cats 6.2 ± 2.6 years (43.4 ± 6.3 years when converted to human age); dogs weighing up to 20 kg - 5.8 ± 2.8 years (40.6 ± 5.2 years); dogs weighing over 20 kg - 6.5 ± 4.8 years (45.5 ± 7.0 years). Signs of spinal cord involvement, syndromal signs of myelopathy, painful and radicular syndromes, morphologically interpreted as narrowing of the intervertebral foramina with degeneratively changed intervertebral disc and manifestations of degenerative spondyloarthrosis, were observed in most adult dogs (6-14 years), large breeds, $n=19$,

with the presence of stenosis (15-78.9%). Slight weakness of one (6-31.5%) or both (3-15.8%) hind limbs; one (3-15.7%) or both (2-10.5%) front limbs were registered. In some cases, "scratching of claws" on asphalt could be heard (6–18.2%). Inconvenience when rising from the "sitting" or "lying" position (10–52.6%), changes in posture (4–21.1%), ataxia of the hind limbs (5–15.1%), disorders of pelvic reservoirs (3- In 21 animals (84.0%), a pain syndrome was detected upon palpation of the cervical spine. The results of our work indicate that complications in the form of stenotic changes in the intervertebral foramina, structures of the spinal canal of the cervical spine arise not only in the elderly mammals but are also characteristic for young and middle-aged individuals (the average age of the examined patients was 43.4 ± 6.7 years and 41.5 ± 5.2 years (when converted to human age) respectively). Acquired (secondary) spinal stenosis of non-traumatic origin develops against the background of degenerative-dystrophic changes in the neck ($p < 0.05$) in 87.7% of humans and 78.9% of dogs with clinical manifestations of cervical myelopathy ($p < 0.05$) with predominant persistent pain syndrome (3.1 ± 0.3 points in humans and 2.6 ± 0.4 points in animals according to the VAS scale). This type of pathological process in the studied groups mainly developed at the level of C6 ($p < 0.05$). The mass fraction of stenotic changes in the cervical spine according to the Pavlov-Torg stenosis index in large breed dogs was 78.9% and likely coincided with clinical manifestations ($p < 0.05$). Similar clinico-morphometric indicators were obtained in humans (87.7%, $p < 0.05$). The use of standardized scanning parameters, depending on the size of the field of view (FOV) window; patient's weight, Voltage [KV] intensity, and Current [mA] x-ray rigidity, examination area Length (mm); filters Filter [C, D]: for soft tissues-[C] and bone structures-[D] for better tissue detailing. The radioresistance of tissues is directly proportional to proliferative activity and inversely proportional to the degree of differentiation of its cellular components (Bergonie-Tribondeau rule) [157,158]. The observed difference in densitometric indicators of trabecular bone tissue (at the level of C3-C6 bodies) in the central parts of the bodies on the right and left [159]. Measurements on simple X-rays overestimate the canal diameter. The average diameter of the lower cervical spine is approximately 14 mm. [160].

Perspectives of Research on this Issue:

Computer tomographic examinations of small domestic animals and their analysis will assist medical professionals in diagnosing and treating humans, taking into account new etiopathogenetic factors. This will provide valuable insights into the diagnosis and treatment of cervical osteochondrosis and its complications, allowing specialists to choose the optimal method and approach to manage pain and prevent complications of degenerative-dystrophic disorders of the cervical spine. This research has the potential to improve the quality of life for both humans and animals.

Conclusion:

CT scanning is an objective and morphometrically reliable method for assessing the degree of stenosis and stenotic changes in the cervical spinal canal, root canals, and intervertebral foramina in the context of degenerative-dystrophic processes. These findings can enhance our understanding of the underlying causes of neck pain and neurological deficits in both humans and small animals, leading to more effective treatments and preventive measures. CT examinations serve as a key tool in objectively assessing patients' conditions and guiding treatment decisions, which underscores the significance of this research.

SECTION 5. MEDICAL PSYCHOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.5.1

5.1 Особливості психологічних переживань української молоді в умовах військових злочинів росії в Україні

Війна є одним із найсильніших стресорів, що відомий людині. Вона стає причиною виникнення багатьох матеріальних та моральних проблем та має серйозні наслідки для здоров'я тих людей, хто безпосередньо її переживає.

Початок повномасштабної війни росії в Україні приніс для українців миттєве руйнування життєвих планів, смерть близьких і знайомих, насилля, знищення майна, розрив соціальних зв'язків, економічні труднощі тощо. Втрати, тривога і страх за невизначене і сповнене загрозою майбутнє створює надзвичайний емоційний тиск на людину та може спричинити серйозні психологічні проблеми.

Отримана травма війни, тривога, страх, дистрес уже створюють серйозні загрози для її ментального здоров'я. А також, щоденний стрес, що виникає в умовах частих повітряних тривог та гулу сирен, постійне відчуття небезпеки, складні соціальні та матеріальні умови проживання, ще більше підвищують вразливість людини до стресу.

«Як вистояти в цій складній життєвій ситуації та зберегти життєву стійкість? Як знайти в собі психологічний ресурс, щоб жити далі? – це часті питання, які українці задають самі собі.

«Як допомогти українцям, щоб вони вистояли в умовах війни, щоб зберегли свою віру та життєву стійкість, як захистити та зберегти їх ментальне здоров'я?» - це питання, які задають собі психологи науковці, дослідники та практики.

Для того, щоб дати відповідь на ці та інші питання потрібно досліджувати «що відбувається з людиною та її психікою під час війни на різних її етапах», «які чинники найбільше травмують психіку людини та як зменшити цей вплив», «якою є динаміка психічних переживань у різних категорій українських людей під час війни?», «що спільного та відмінного у переживаннях людей, які були

свідками злочинів росії проти України та людьми, котрі проживають на території країни, яка не була захоплена ворогом?»»

З огляду на викладене, дослідження психологічних особливостей переживань українців та їх стійкості під час війни мають важливе значення як для сучасної науки, так і для практики.

Отримані результати досліджень є важливими для подальшої розробки методів медико-психологічного супроводу постраждалих, надання психологічної, медичної та соціальної допомоги у подоланні тривалих наслідків насильства і втрат, пов'язаних з війною. Своєчасна та адекватна психологічна допомога сприятиме відновленню життєвої стійкості (резильєнтності) та значно поліпшить ментальне здоров'я населення України.

Метою нашого наукового пошуку є дослідити психологічні переживання українських студентів, які зазнали втрат під час війни, визначити їх вразливість та психологічну стійкість у цій складній життєвій ситуації.

Основні завдання дослідження: здійснити теоретичний аналіз проблеми травматичного впливу війни на ментальне здоров'я людини; дослідити психологічне самопочуття студентської молоді; з'ясувати особливості психологічних переживань потерпілих від військових злочинів росії в Україні (через рік після отриманої травми).

Теоретичний аналіз наукових досліджень засвідчив, що отриманий дистрес війни викликає серйозні психологічні наслідки, такі як посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), тривогу, депресію та психосоматичні проблеми (безсоння, різноманітні болі в області живота та спини) [162, 163].

Війна також призводить до виникнення щоденних стресів, які також впливають на психологічне благополуччя людини [164].

Згідно з даними ООН, більш ніж кожна п'ята людина, яка проживає в районах, порушених конфліктом, страждає на психічне захворювання [166]. За прогнозами ВООЗ, у майбутньому близько 15 млн українців будуть потребувати психологічної підтримки, а близько 3-4 млн із них – медикаментозного лікування [167]. Всесвітня організація охорони здоров'я

закликає до збільшення та стійкого інвестування у служби охорони психічного здоров'я.

У наукових дослідженнях зазначається, що наслідки психологічного дистресу війни є більш глибокими для тих, хто став свідками насильства [174].

Згідно з даними наукових досліджень, опублікованих у британському рецензованому медичному журналі The Lancet близько 22% людей, які «бачили» війну, страждають на депресію, тривогу або посттравматичний стресовий розлад.

Серед людей, які стали свідками чи жертвами військових злочинів, ризик розвитку посттравматичного стресового розладу становить приблизно від 19% до 75% випадків. У людей, які стали жертвами звалтування ймовірність розвитку ПТСР є ще вищою та сягає 80% [165].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) характеризується наявністю чотирьох основних та, в той самий час, взаємозалежних груп симптомів: повторне переживання травматичних спогадів, активне уникання зовнішніх чи внутрішніх нагадувань про травматичну подію, зміни в когнітивній та емоційній сферах, симптоми надмірного збудження (роздратованість, спалахи гніву, саморуйнівна поведінка, порушення сну), що тривають більше ніж 1 місяць після травматичної події [163, 168].

Найбільш значущими предикторами рівня травматичної симптоматики є загальна кількість травматичних переживань і проживання в зоні бойових дій, а також кількість та тривалість травмувальних подій. [175].

Додатковим фактором розвитку ПТСР в умовах війни є молодий вік на момент травми [169, 170].

Вдвічі вищий ризик розвитку ПТСР відмічають у жінок, які пережили чи стали свідками стресових подій [171-173].

Іншими додатковими факторами розвитку ПТСР є низький соціально-економічний статус, відсутність соціальної підтримки, преморбідні особистісні характеристики та уже існуючі тривожні та депресивні розлади.

В умовах війни також є висока вірогідність виникнення вторинної травми,

яка виникає у людей, які безпосередньо не брали участі у травматичній події, але були свідками або слухачами історій та досвіду тих, хто страждав. Причиною цього є емоційне і психологічне навантаження, пов'язане з експозицією до страждань інших людей. Адже люди, які розказують про насильство, жахливі події війни та пережиті страждання часто «випромінюють» ці травматичні враження на інших [174].

Таким чином, війна є екстремальною ситуацією для людини, одним із найбільших стресорів, який виходить за межі звичайного життєвого досвіду. Щоденний стрес здатний підсилювати дистрес, який виникає під час травматичних подій.

Дистрес війни є індивідуальним і може залежати від інтенсивності та тривалості впливу стресорів, особливості особистості, її вразливості, особливостей підтримки соціального середовища та доступу до ресурсів для подолання стресу. Також, в умовах війни є висока вірогідність виникнення вторинної травми.

Усі ці фактори мають потужний вплив на психічне здоров'я та психосоціальне функціонування людини. Тому, зниження ризику появи симптомів посттравматичного стресового розладу, раннє виявлення травми, надання своєчасної психологічної допомоги сприятиме захисту та збереженню ментального здоров'я людей в майбутньому.

З урахуванням отриманих результатів теоретичного аналізу проблеми було розроблено анкету для вивчення психологічного самопочуття молоді в умовах війни. Вона включала структуровану послідовність питань щодо наявності травматичного досвіду, оцінки психологічного самопочуття та глибини переживань, а також дослідження порушень емоційної, когнітивної та психосоціальної сфер. Також, у процесі дослідження ми використали скринінговий опитувальник ПТСР, що наведений в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної, (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» (наказ Міністерства охорони

здоров'я України від 23.02.2016 р. № 121), де ≥ 4 позитивних відповідей свідчать про ймовірність ПТСР та є підставою для уточнення ступеня порушення психічного стану та/або направлення на консультацію до фахівця в галузі психічного здоров'я.

Емпіричне дослідження проводилось у березні 2023 року серед студентів українських вищих навчальних закладів. Воно було конфіденційним та добровільним. У дослідженні брали участь 72 молоді людини, середній вік яких становив 18-25 років на момент дослідження. Жінки становили більшу кількість респондентів - 83,9% від загальної кількості опитаних.

Аналіз результатів показав, що нами охоплені всі молоді люди, які у той чи інший спосіб постраждали від російської агресії (Малюнок 1.).



Малюнок 1. Узагальнена характеристика результатів емпіричного дослідження.

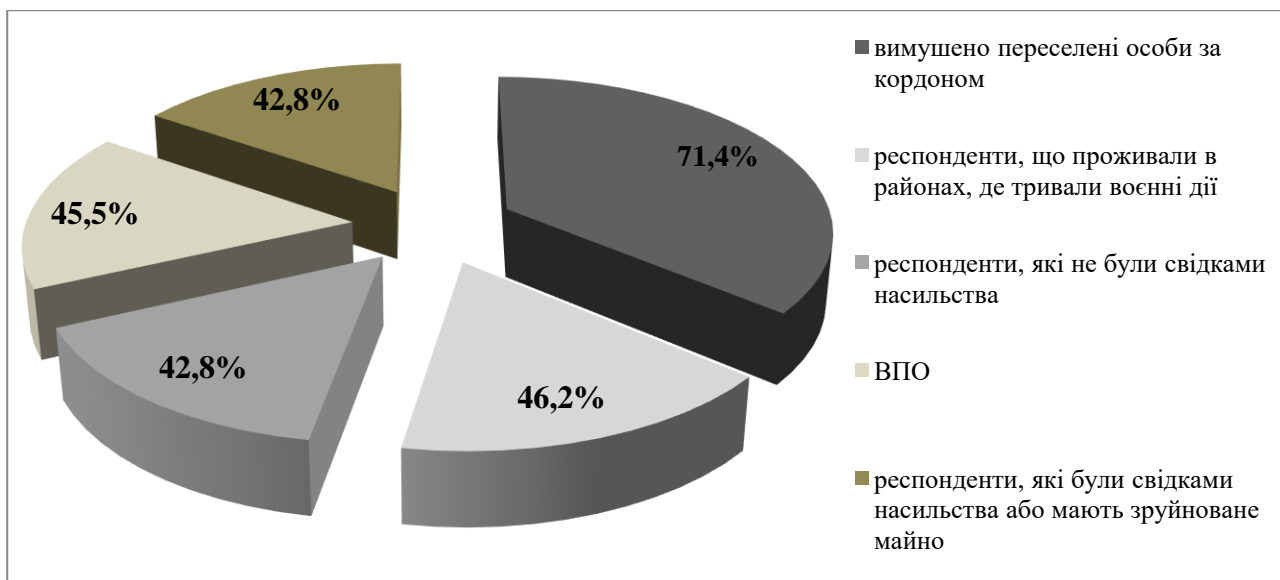
Згідно з отриманими результатами емпіричного дослідження з'ясовано, що 19,4% респондентів проживали в районах, де тривали воєнні дії, 11,3% респондентів були свідками насильства або мають зруйноване майно. З початком російської війни покинули свій дім та перемістилися у більш безпечні місця проживання 29% респондентів. Зокрема, 17,7% респондентів мають статус внутрішньо переміщених осіб (ВПО); 11,3% опитаних - є вимушено переселеними особами за кордоном. Тобто, це люди, які пережили

екстремальну для них ситуацію, яка виходить за межі звичайного, «нормального людського досвіду». Такі переживання створюють надзвичайні внутрішні навантаження, які здатні руйнувати звичну поведінку людини і можуть мати небезпечні наслідки для здоров'я людини.

Значна частина респондентів із загальної вибірки повідомили, що відчувають стрес та інші наслідки впливу війни, зокрема 69,4% респондентів повідомили, що мають безпричинну тривогу, 54,8% - мають проблеми із засинанням чи сном.

Найбільш високі показники за шкалою «проблеми із засинанням чи сном» мають вимушено переселені особи за кордоном - 71,4%, показники респондентів з інших груп – знаходяться майже на одному рівні: респонденти, що проживали в районах, де тривали воєнні дії – 46,2%, ВПО – 45,5%, респонденти, які були свідками насильства або мають зруйноване майно, а також група респондентів, які не були свідками насильства мають однаковий відсоток – 42,8% (Малюнок 2.).

Примітно і тривожно, що респонденти повідомили, що мають нічні кошмари про травматичну подію: один-два рази у тиждень - 38,7%, 20,9% - більше ніж кілька разів на тиждень, 14,5% респондентів відчувають повторювані рецидивні спогади майже щодня. Крім того, 19,4% (12 осіб) повідомили про наявність суїцидальних думок, що підкреслює серйозність проблем з психічним здоров'ям, з якими зіткнулися респонденти через війну.



Малюнок 2. Показники за шкалою «проблеми із засинанням чи сном»

Значний відсоток респондентів зазначив, що мають порушення когнітивної сфери. Зокрема, 86,8% респондентів зазначають, що їм складно сконцентрувати увагу на роботі, навчанні чи інших повсякденних завданнях; 47,2% - говорять про складнощі із запам'ятовуванням або пам'яттю. Порушення емоційної та когнітивної сфер, вегетативні та психосоціальні зміни є наслідком стресу.

Привертає увагу той факт, що особи, які змушені були покинути своє місце проживання мають найбільш високий рівень безпричинної тривожності, тоді коли респонденти, які проживали в районах, де були воєнні дії – мають найнижчий рівень тривожності.

Зокрема, у групі внутрішньо переміщених осіб 81,8% респондентів мають високий рівень тривожності. Також, досить значна кількість респондентів із високим рівнем тривожності спостерігається серед осіб, які не були свідками воєнних злочинів (75%) та у респондентів, які були свідками насильства або мають зруйноване майно (71%). Найменша кількість осіб з високими показниками тривожності (53,8% респондентів) виявлена у групі осіб, які проживали в районах, де тривали воєнні дії.

Існує декілька можливих пояснень такої ситуації. Насамперед, молоді люди, які змушені були змінити місце проживання під час війни мають вищий рівень тривожності та стресу, порівняно з тими, хто був свідком насильства через

складнощі з адаптацією на новому місці проживання, суттєву зміну соціального оточення та свого кола підтримки.

Також, вони можуть переживати стрес і тривожність через загальну нестабільність та невизначеність через воєнний конфлікт, нечіткі перспективи свого життя тощо.

Для профілактики негативних психічних проявів під час війни пропонується надавати студентам широку психологічну підтримку, залучати їх дискусій, до участі у гуртках, спортивних секціях. Рекомендувати дотримуватися гігієни сну, використовувати методи редукції симптомів стресу. Корисними для цієї аудиторії можуть стати інформаційні ресурси, які дозволяють оволодіти методами надання психологічної самодопомоги.

Підводячи підсумок, треба зазначити, що війна приносить не лише численні матеріальні, але й моральні втрати, руйнуючи психічне здоров'я людей. Найпоширенішими негативними психічними проявами є тривога, депресія, та психосоматичні проблеми. Отримані психічні травми війни створюють побічні негативні наслідки і для фізичного здоров'я. Молоді люди відносяться до уразливої групи населення.

За результатами проведеного дослідження можна констатувати, що у внутрішньо переміщених осіб спостерігається зростання рівня тривожності та стресу, тоді як у осіб, які проживали в районах, де тривали воєнні дії рівень прояву негативних психічних проявів з часом знизився.

У потерпілих та свідків війни найчастіше проявляються симптоми посттравматичного стресового розладу, депресії та психосоматичні розлади, а також діагностуються суїцидальні думки і наміри.

Тому, раннє виявлення травми або кризи, своєчасне надання психологічної допомоги та реабілітації постраждалому дозволить мати нам здорову націю в майбутньому.

5.2 Фантомний біль у особи з ампутованою кінцівкою: сутність та напрями надання психологічної допомоги

Українське суспільство ще довго потерпатиме від наслідків війни. Згідно із сумною статистикою в Україні від початку повномасштабного вторгнення від 20 до 50 тисяч українців втратили одну або й кілька кінцівок, а кількість ампутацій сягнула масштабів Першої світової війни [176, 177]. Міжнародною організацією Hour Foundation визнано, що серед важкопоранених близько 10 % потребують ампутації кінцівок через поранення, отримані під час артилерійських і ракетних обстрілів та підриву на мінах [176]. Також Уповноважена Президента України з прав дитини та дитячої реабілітації Д. Герасимчук зазначає, що у 3% із 992 поранених дітей ампутовано певні частини тіла [176].

У сучасній структурі санітарних втрат поранення кінцівок становить від 52 до 67 % [179, 180]. Ампутація кінцівки не є безболісною й є украй важким психотравмувальним чинником для людини, що докорінно змінює її життя. Як зауважила військовослужбовець Р. Данилкіна, «моє життя вже ніколи не буде як колись» [177]. Загалом поранені з ампутацією кінцівки, окрім фізичних змін, зазнають соціальних і психологічних трансформацій. За статистикою від 50 до 80 % осіб з ампутованими кінцівками наражаються на проблему фантомного болю й потребують особливої уваги й фахової допомоги. Саме тому в наш час існує нагальна потреба глибшого осягнення досліджуваного феномена.

Аналіз останніх наукових досліджень і публікацій засвідчує, що проблематика фантомного болю набуває дедалі більшої актуальності в Україні й привертає увагу не лише медиків, а й психологів, соціальних працівників та інших дослідників.

До проблеми фантомного болю осіб з ампутованою кінцівкою зверталися такі науковці як К. Бачу, Дж. Бумгардт, Г. Енгельсруд, В. Корнацький, Т. Манойленко, Ф. Нортведті, І. Ревенько, А. Паре, Л. П'янківська, В. Рамачандр, А. Рошка, О. Хміляр та ін. У доробку вчених були розкриті

філософські підходи до розуміння фантомного болю, його нейропсихологічні особливості, психофізіологічні та нейробиологічні складові. Водночас бракує досліджень, які демонстрували б психологічні аспекти, що обумовлюють фантомний біль у кінцівках, визначали б прояви поведінки людини, а також розкривали б особливості надання їй психологічної допомоги. Тому задля глибшого розуміння проблеми надання психологічної допомоги особам із фантомними болями проаналізуємо сучасні теоретичні наукові надбання.

Фантомний біль є однією з найскладніших проблем для розуміння больового синдрому, що чинить руйнівний вплив на особистість. Уперше вони були описані хірургом французької армії А. Паре в 1552 р. у праці «Десять книг хірургії». Він указував, що особа відчуває такий біль саме в ампутованій кінцівці, а не в культі. Учений фантомний біль описував як відчуття, котрі просто передаються й подібні до натягування одягу, що викликає відчуття дотику до шкіри.

Натепер у науковій площині існують поняття «фантомна кінцівка» та «фантомний біль», які варто розрізняти. Фантомна кінцівка – це явище, пов'язане з відчуттями людини, яке досить часто трапляється в осіб, що мають травми спинного мозку, під час ходіння й супроводжується болем у куцці після ампутації. Фантомна біль (*PLP*) є патологічним явищем (біль), яке виникає у людей виключно після ампутації й описується як відчуття, якого зазнає особа стосовно кінцівки чи органу, якого фізично немає. У Міжнародній класифікації хвороб одинадцятого перегляду (МКХ-11) фантомний біль класифікується як нейропатичний больовий розлад.

5.2.1 Філософське бачення фантомного болю особистості

У першій половині 17 століття в Англії набула популярності теорія болю. Філософи та лікарі стали більше уваги приділяти саме відчуттям. Відроджений філософом і математиком П. Гассенді атомізм на ті часи у Франції сприяв формуванню бачення, що фантомні відчуття людини безпосередньо виробляються і передаються певним гідравлічним способом, нервами та спинним мозком [181].

Заслужують на увагу в ході вивчення проблематики публікації вчених Р. Декарта, В. Гарвея, Т. Бартоліна, У. Чарлтона й особливо Т. Уїлліса. Безпосередньо Т. Уїлліс висунув теорію про нервову рідину та духи тварин. Духів тварин Т. Уїлліс уважав мінливою та плинною субстанцією, котра є досить розрідженою, надзвичайно тонкою та такою, яку неможливо побачити. Вони утворюються безпосередньо в мозку й циркулюються нервами, таким чином передаючи відчуття, бажання та рух. Саме ця ефірна рідина заповнює розрив між фізичним та метафізичним [182, 183].

Відомою особистістю тих часів, яка мала власну концепцію щодо фантомного болю, був Р. Декарт. Появу фантомного болю він пояснив тим, що біль виникає через дратування перерізаних нервів, які раніше «вели» до ампутованої частини [183]. Він використовує фантомний біль як підтвердження власних натурфілософських творів. Зокрема, ученим фантомний біль у кінцівках був прийнятий як доказ теорії болю «дзвінкового шнура» (малюнок 1). Він зазначав, що Бог поєднав відчуття із впливом на шишкоподібну залозу й не міг зробити інакше, враховуючи природу зв'язку між розумом та тілом [183].



Малюнок 1. Р. Декарт «Шлях пекучого болю»

Шотландський лікар і вчений У. Портерфілд першим опублікував автобіографічний звіт про фантомну біль в кінцівках у своїй праці «Трактат про очі». Він, як і Декарт, використав фантомну кінцівку для власного розуміння чуттєвого сприйняття. Зокрема, учений керується теорією сприйняття, яка ідентифікує фантомний біль у кінцівках і оптичні ілюзії як свідчення сенсорної відмінності [183]. Від відзначав, що відчуття та сприйняття локалізовані саме в

мозку людини, а не в тілі. Його розуміння фантомних болей знайшли відображення в доробку Ч. Белла та Й. Мюллера.

Дж. Локк у своїй праці «Нариси про людське розуміння» сприймає особистість як таку, що має здатна до самоусвідомлення. Людина з ампутованою кінцівкою, відповідно, є саме такою, і тому її спогади все ще перебувають в цьому органі. Він зазначає, що тіло – це досвід відчуттів та сприйняття, безпосередньо пов'язаних із ним [183]. Його бачення певним чином узгоджується з деякими сучасними описами фантомних кінцівок.

М. Мерло-Понті розглядає фантомний біль безпосередньо у взаємодії розуму з тілом [180]. Він констатує, що тіло виступає об'єктом, якому трансцендентний розум наказує виконувати різноманітні функції. У такому трактуванні розум людини виступає одухотворенням самого тіла, яке сприймається цілісно, а фантомний біль – переживанням через взаємозв'язок між теперішнім і минулим досвідом людини. Учений уважає, що фантомний біль – це вроджений комплекс, а ампутована кінцівка дає про себе знати в результаті індивідуального досвіду через інтеріоризацію властивостей пам'яті [180].

Г. Де Прістер та М. Цакіріс розмежовують «модель тіла» й «образ та схеми тіла». Вони «модель тіла» вважають абстрактною точкою відліку. Водночас припускають, що саме мозок може генетично представляти прототипове тіло [184]. Запропонована модель тіла слугує основою для розмежувань між розширенням тіла та інкорпорацією (наприклад, у разі успішного використання протезів) [185].

В. Собчак, яка має ампутовану кінцівку, під впливом праць М. Мерло-Понті описує свою фантомну кінцівку як об'єктивно відсутню, так і суб'єктивно наявну [185, 183].

Отже, як бачимо, філософські бачення та дискусії про фантомну біль в кінцівках розширюють бачення цього питання й нівелюють межі між філософією, релігією та медициною.

5.2.2 Особливості проявів фантомного болю в людини з ампутованою кінцівкою

Фантомний біль розвивається у 50 % пацієнтів упродовж перших 24 годин після ампутації та у 85% пацієнтів протягом першого тижня, другий пік її може наставати приблизно через дванадцять місяців після ампутації [186, 187]. У більшості осіб із ампутованими кінцівками з часом вона зменшується, особливо після початку користування протезом, але в деяких – може зберігатися протягом всього життя. За результатами власних досліджень Р. Шерман встановив, що біля 70 % із них продовжують відчувати фантомний біль упродовж 25 років після ампутації [188]. Він із колегами припускають, що психологічні причини фантомного болю в осіб із ампутованими кінцівками пов'язані не стільки з їх особистістю, скільки з постампутаційним досвідом [178]. Уважаємо, що загалом прояви фантомного болю є багатофакторним процесом і можуть бути спричинені низкою фізіологічних, соматичних, психологічних та соціальних чинників.

Найбільш частими видами відчуттів людини з ампутованою кінцівкою є кінестетичні (положення кінцівки, її довжина чи об'єм, рух), тактильні (дотик, тиск, свербіж, поколювання) та температурні (тепло) тощо. До основних симптомів фантомного болю відносять:

- початок появи на першому місяці після ампутації, в рідших випадках – відкладений у часі;
- періодичність прояву (з'являється і зникає або триває упродовж тривалого часу);
- появу відчуття в найбільш віддаленій від тіла частині кінцівки, що ампутована.

5.2.3 Концепції розвитку фантомного болю

Для з'ясування максимально об'єктивного бачення досліджуваної проблематики спробуємо описати найбільш обґрунтовані сучасні концепції. Це дасть змогу отримати більш детальну картину та різнобічно підійти до розуміння фантомного болю.

У сучасній науці виділяють основні чотири концепції:

1. *Концепція «Neuromatrix» (шаблон цілого)*. Автор концепції Р. Мелцах уважає, що провідну роль у когнітивному та емоційному сприйнятті дійсності, в усвідомленні болю відіграють нейронні мережі. Він наголошує, що структура «нейроматриці» зумовлена генетично, але протягом життя вона може бути модифікована через постійний вплив інформації, яка надходить через органи чуття, нейрогуморальні механізми, порушення гуморальної регуляції. Вчений вказує, що безпосередня зміна балансу в «нейроматриці» сприяє формуванню зміненого результуючого сигналу, що інтерпретується як біль [189].

2. *Концепція «невром»*. За ампутації кінцівки перериваються периферичні нерви і «вростає» нервова тканина у сполучну, а саме ушкоджені нерви розростаються, намагаючись регенерувати й відновити попередні зв'язки. Неможливість повторних з'єднань призводить до розвитку дезорганізованої маси нервових волокон (невром). У них відбувається порушення процесів проведення еферентних та аферентних імпульсів, які спричиняють неадекватну обробку цих сигналів у центральній нервовій системі. Також поява в невромах змінених клітин обумовлює генерацію спонтанних розрядок цих клітин і підтримку патологічних імпульсів у центральній нервовій системі. Така активність периферичної нервової системи може бути причиною болю, й тому числі й фантомного [190].

3. *Концепція «порушення схеми тіла»*. Ця концепція пояснює феномен фантомної кінцівки саме з позиції порушення схеми тіла. Безпосередньо виникнення фантомної кінцівки пов'язують із реорганізацією в корі головного мозку в постцентральної звивині. Засновник концепції В. Рамачандр за результатами власних досліджень висунув кілька механізмів модифікації схеми тіла за рахунок реорганізації соматосенсорної кори. На постцентральну звивину лобових часток мозку надходить сенсорна інформація від різних частин тіла (зокрема і кінцівок). Коли сигнали від кінцівки (наприклад, від руки) припиняють надходити до цієї зони, там починається «сенсорний голод». Він це продемонстрував наочно: після доторкання до обличчя особи з ампутованою кінцівкою можуть виникати фантомні відчуття в відсутній руці [190]. Дотик до

обличчя стимулює не лише обличчя, а й фантомну руку через те, що ці ділянки в мозку знаходяться поряд. Ці дослідження сприяли розробці низки терапевтичних методів, зокрема дзеркальної терапії.

Учена М. Сімел за результатами власних досліджень осіб з ампутованими кінцівками вказує на важливість досвіду, набутого ними протягом життя, у процесі формування схеми тіла. Вона установила певну закономірність частоти виникнення фантомів: чим старша людина, тим більша вірогідність виникнення в неї фантома [191].

Згідно з дослідженнями Тамар Р. Макін та її колег, фундамент виникнення фантомного болю закладений у корковій реорганізації ділянки, яка відповідає за ампутовану кінцівку на постцентральної звилині та прилеглих до неї ділянок. Вона стверджує, що саме фантомний біль провокує коркову реорганізацію і спричиняє ізоляцію певної ділянки кори мозку [192]. Низка інших зарубіжних дослідників констатували, що ступінь коркової реорганізації корелює з фантомним болем [193].

4. *Феномен пропріоцептивної пам'яті.* Дослідники Ш. Вікс, В. Андерсон-Барнс, Дж. Цао висунули припущення, що після ампутації кінцівки пропріоцептивна пам'ять не зникає, а запам'ятовує як положення руки, у якому вона знаходилася до ампутації, так і відповідні відчуття особи при цьому. Вони вказують, що після ампутації людина продовжує мати больові відчуття в відсутній кінцівці, пояснюючи це тим, що від зорового аналізатора надходить інформація про те, що рука відсутня, тоді як пропріоцептивна пам'ять «зберігає» й активує інформацію про положення руки. Це провокує конфлікт і спричиняє фантомний біль [194]. М. Джентілі, С. Вертон, Б. Кініронс за результатами проведених досліджень з використанням місцевої анестезії підтверджують висунуту гіпотезу [195].

Отже, можна стверджувати, що в сучасній науці наявна низка експериментальних досліджень щодо виникнення фантомного болю й висунуті найбільш обґрунтовані й науково доведені концепції їх розвитку. Водночас, як

бачимо, на сьогодні немає єдиної установленної концепції, а кожна з висунутих є значущою в науковій та практичній площинах.

5.2.4 Психологічні аспекти проявів фантомного болю

Аналізуючи подальші теоретичні напрацювання щодо проблематики фантомного болю в осіб із ампутованою кінцівкою, відзначимо, що його прояви також пов'язані із психологічними складовими. Упродовж останніх десятиріч проведено ґрунтовні наукові дослідження, які проливають світло на психологічні особливості прояву фантомного болю і впливають на формування низки засад надання психологічної допомоги цим особам.

Розглянемо фантомний біль як травму. Українські дослідники відносять ампутацію кінцівки до категорії гострого горя, бо сам факт ампутації особою переживається як складна особиста трагедія, котра має інтенсивний руйнівний вплив на її поведінку [180]. Розвиваючи думку щодо впливу фантомного болю в ампутованих кінцівках на особистість, Д. Дезмонд і М. Маклаклан стверджують, що безпосередньо сама ампутація сприймається як травматична подія [190]. М. Бушнелл, М. Чеко, Л. Лоу факт ампутації ототожнюють із особистісною катастрофою [196]. Інші зарубіжні вчені вказують, що ампутація кінцівки є травматичною для людини і здатна спричинити зрушення у структурі особистості, а внаслідок зміни «репрезентації світу» трансформуються її важливі складові. Зокрема, вона може сприймати себе іншою, порівняно з періодом до ампутації, і це впливає на активацію у неї певних негативних проявів із катастрофічними уявленнями про майбутнє життя та адаптацію у соціумі [197].

К. Керролл, Дж. Едельштейн зазначають, що втрата кінцівок часто спричиняє психологічний стрес, який прирівнюється за силою впливу до реакції на смерть близької людини, і радять у процесі реабілітації надавати допомогу як при реакції горя [198]. Українські лікарі-дослідники констатують той факт, що після повернення з війни особа з ампутованою кінцівкою втрачає три основні речі: самоідентифікацію, мету і коло спілкування [179].

Отже, як бачимо, фантомний біль у ампутованій кінцівці для особистості є травмівним, особливо для тих осіб, які мали ампутацію через поранення, отримані під час артилерійських, ракетних обстрілів та підриву на мінах.

Слід згадати й дослідження взаємозв'язку фантомного болю з тривожністю, гнівом, депресією і посттравматичним стресовим розладом.

Дослідники З. Перкінс, Х. Де'Ат, Г. Шарп констатують, що в осіб з ампутованою кінцівкою діагностуються тривожність, депресія, посттравматичний стресовий розлад через пережиту втрату та саможигматизацію [199]. Як справедливо зауважують Х. Фукс, Х. Флор, Р. Бекратер-Бодман, депресія, тривога та підвищений стрес є тригерами фантомного болю в кінцівках [200].

М. Фіцпатрік наголошує, що реакція тривоги може виникати після усвідомлення особою втрати кінцівки та оцінювання наслідків самої ампутації [201]. Низка закордонних учених зазначають, що депресивні симптоми поширені у перші два роки після ампутації, а депресія та тривожність можуть посилитися під час адаптації до повсякденного життя після виписки [202, 203].

Заслужовує на увагу дослідження А. Бек, Г. Емері та Р. Грінберг, які констатують, що негативні когніції осіб з ампутованою кінцівкою, пов'язані з катастрофізацією майбутньої функціональності та адаптації, призводять до перебільшеної негативної афективності, такої як гнів, тривога, ворожість чи депресивні тенденції [204]. Дослідники А. Рошка, Ч. Бачіу, В. Буртеверде, А. Матейзер також вказують, що «несправедливість» травми загострює почуття гніву й відкриває шлях для образи та заздрості щодо інших людей [197]. К. Керролл, Дж. Едельштейн також доводять, що тривожність може бути викликана реакцією на реалії життя після ампутації, зокрема на зміну ролей і перерозподіл обов'язків у сім'ї або підготовку до повернення на роботу [198].

Досліджуючи фантомну біль, Н. Бреслау з'ясував, що посттравматичний стресовий розлад виникає частіше в осіб з ампутацією кінцівки, яка пов'язана з надзвичайними ситуаціями, такими як війна та нещасні випадки [205]. Згідно з П. Опаліч, А. Лесич при розладах, пов'язаних зі стресом, повторні переживання, такі як нав'язливі думки, спогади та нічні кошмари, можуть продовжуватися, а

стимули, пов'язані з травмою, активно уникаються через сильний психологічний біль та підвищене вегетативне збудження, які вони викликають [206].

Дослідники Юнамського університету вказують, що ампутація верхніх кінцівок найчастіше спричиняє появу посттравматичного стресового розладу та депресію, ніж ампутація нижніх кінцівок. Вони це пов'язують з тим, що саме верхня кінцівка допомагає самовираженню, догляду за собою й підтримує спілкування, а її ампутація призводить до більшої функціональної втрати, ніж втрата нижньої кінцівки [207].

Як бачимо, фантомна біль особи з ампутованою кінцівкою нерозривно пов'язана з негативними психоемоційними станами, які здатні більше проявлятися у процесі їх адаптації до нових умов повсякденного життя. Тривожність найчастіше виникає після усвідомлення особою втрати кінцівки та розуміння наслідків ампутації. Посттравматичний стресовий розлад більше зустрічається в осіб з ампутацією кінцівки, що пов'язані з надзвичайними ситуаціями.

Взаємозв'язок фантомного болю зі стресом. Дж. Арена зі своїми колегами за результатами власних досліджень підтверджують значний взаємозв'язок стресу з виникненням фантомного болю, а також загостренням епізодів болю [208]. Вони, вивчаючи щоденники болю та стресу у осіб з ампутованою кінцівкою, установили двонаправленість зв'язку між фантомними болями та стресом. Зарубіжні дослідники на основі проведеного перехресного кореляційного аналізу констатували такий взаємозв'язок у 74 % досліджуваних. Автори дослідили, що у 63 % осіб стрес і біль проявлялися одночасно, для 44 % вибірки біль передувала стресу, а у 37 % осіб навпаки – стрес передував болю [208]. Основоположник сучасної теорії взаємодії психологічних чинників та фантомного болю Р. Шерман також з власного досвіду констатує, що 37 % досліджуваних мали більш інтенсивний прояв фантомного болю після стресової події, але у 44 % осіб стресовий стан з'явився саме через синдром фантомної кінцівки [209].

У своїй статті «Алгоритмічний підхід до фантомного болю в кінцівках» Дж. Бумгаардт з колегами інформують про посилення болю під час стресових чи емоційних подій, що може бути спричинений посиленням симпатичної активності [210]. Непереборний стрес викликає депресію й виступає перепорою у процесі одужання [197]. Можна стверджувати, що стрес і фантомні болі є тісно взаємопов'язаними, але складно установити між ними причинно-наслідкові зв'язки, тому це питання потребує додаткових досліджень.

Взаємозв'язок фантомного болю з механізмами психологічного захисту. Е. Вайт, К. Нівен у своїй публікації «Психологічний дистрес у осіб з ампутованими кінцівками та фантомним болем у кінцівках» констатують той факт, що фантомний біль виникає внаслідок використання захисних механізмів, таких як «заперечення» або «витіснення» [211].

У осіб з ампутованою кінцівкою виявляються певні особливості прояву заперечення. Е. Вайт, К. Нівен вказують на припущення низки зарубіжних дослідників, які зазначають, що сам механізм заперечення виступає характеристикою безпосередньо постампутаційного процесу, який прирівнюється до процесу скорботи [211].

Українські науковці стверджують, що при вираженому механізмі заперечення особа намагається уникати нової інформації щодо особливостей прояву фантомної болі, адже вони можуть порушувати ті усталені уявлення про себе, які склалися. Під час заперечення в неї переорієнтовується увага так, що вона стає особливо неуважною до тих сфер життя і подій, які можуть завдати їй додаткових травмувань. Це може призвести до того, що особа з ампутованою кінцівкою здатна не помічати низку реальних перешкод [180].

Розвиваючи думку щодо взаємозв'язку фантомного болю в ампутованих кінцівках з механізмами психологічного захисту, О. Хміляр, В. Краснов і Л. П'янківська констатують, що пасивний протест як рання форма захисної поведінки виражається відмовою від міжособистісного спілкування, отримання підтримки та допомоги, надмірних виявах самостійності. У більшості випадків він виявляється в так званому синдромі госпіталізму, що може виражатися

немотивованою відмовою і особливою системою обґрунтувань [180]. Дослідники зазначають, що відчуження нерідко проявляється у формі ізоляції, відособленні всередині свідомості особистісних зон, що пов'язані із травмівними чинниками. Мислення такої особи в разі виникнення розщеплення стає відчуженим. Найчастіше проєкція виражається несвідомим перенесенням неприйнятних власних відчуттів, бажань і прагнень на інших [180].

Також слід зазначити, що нерідко проблеми особи з фантомними болями можуть компенсуватися на фоні стресу неконструктивними стратегіями поведінки (зловживання алкоголем, психоактивними речовинами, спроба суїциду). Отже, як бачимо, механізми психологічного захисту мають специфічний прояв у осіб з фантомним болем.

Взаємозв'язок фантомного болю з якістю життя, соціалізацією та екзистенційними потребами. Особа з ампутованою кінцівкою сприймає себе іншою, порівняно з періодом до ампутації, і це сприйняття здатне активувати негативні когніції, пов'язані з катастрофізацією майбутньої функціональності та адаптації [212]. Б. Суков Д., П. Гудні та ін. наголошують, що фантомна біль людини з ампутованою кінцівкою здатна погіршити значимі її аспекти життя, зокрема такі як: сон, незалежність, настрій, емоційне здоров'я або стосунки із сім'єю та друзями тощо [213]. Вона може бути хронічною, впливати на стан особи та знижувати її якість життя [214]. У таких осіб на поведінковому рівні проявляються зміни в переоцінці власного «Я», істотно знижується рівень домагань та пошук соціальної ніші. У них спостерігається ненависть до співчуття з боку оточуючих, глибоке відчуття самотності через те, що вони вважають себе відстороненими від більшої частини соціуму [180]. Заслуговує на увагу інформація П. Догерті, який констатує, що в більшості випадків залишаються без роботи особи із травматичними ампутаціями, у яких діагностовано депресію [215].

На трансформацію людини під впливом ампутації та фантомної болі наголошують українські дослідники. О. Хміляр, Л. П'янківська, В. Краснов та ін. зазначають, що у ампутантів фантомний біль здатен посилюватися при

постійному нагадуванні про втрачену кінцівку, що породжує цілий спектр тривожних переживань, які обмежують людину в певних видах діяльності, спричиняють постійний внутрішній дискомфорт й відсторонюють від світу. Нав'язливі думки можуть спустошувати її енергопотенціал й призводити до дезадаптації у соціальному середовищі та втрати сенсу життя [180].

Резюмуючи зазначене, можемо стверджувати, що фантомні болі в осіб із ампутованою кінцівкою безпосередньо впливають на їх якість життя, адаптацію в соціумі, змінюють їх екзистенційні потреби, здатні спричинити появу відчуття самотності.

5.2.5 Особливості надання психологічної допомоги особам з фантомними болями

Психологові під час психологічного супроводу осіб із фантомними болями необхідно розуміти, що це тривалий процес, який вимагає від нього не тільки знань феноменології різноманітних психологічних наслідків фантомного болю, але й вибору відповідного індивідуального підходу та відповідних методів у наданні психологічної допомоги. Обов'язковим у процесі роботи є урахування стану здоров'я та рекомендацій лікаря, а також дотримання етичних принципів комунікації. Зокрема, слід пам'ятати, що під час спілкування з людьми з ампутованою кінцівкою важливими є гідність і взаємоповага.

Вбачаємо, що серед важливих психологічних напрямків у роботі з особою із травмівною ампутацією кінцівки й фантомним болем слід виокремити:

1. Оцінювання потреб та стресового стану особи, що включає спостереження за поведінкою, постійний його моніторинг, дружнє й довірливе спілкування та застосування психодіагностичного інструментарію для визначення рівня психоемоційного стану. Водночас прояв зацікавленості та розуміння стану людини, застосування прийомів «активного слухання» допомагають відновленню відчуття підтримки та заспокоєння.

2. Сприяння «усвідомленню та прийняттю себе». У роботі слід урахувати, що особам із ампутованою кінцівкою необхідно багато речей виконувати усвідомлено, через небажання, неприйняття. Усвідомлено – означає

розуміти, як працює організм, ураховувати підказки, порівнювати власні досягнення та досвід, ставити мету. Акцентувати увагу на тому, що вона залишилася така сама, як і до змін, та зберігає своє внутрішнє «Я» (смаки, симпатії, антипатії, почуття гумору тощо). Це важлива складова одужання! Людину обов'язково необхідно спрямовувати на те, що слід приймати, поважати і любити себе.

3. Навчання прийомам саморегуляції власного психоемоційного стану, знання яких допомагає зниженню негативних проявів емоцій та стресових впливів.

Застосування дієвих *м'язових релаксаційних технік* та постійні тренування особи з фантомною біллю сприяють досягненню нею стану м'язової релаксації, зниженню напруженості, відчуття контролю над болем і заспокоєння, відновленню душевного комфорту та підвищенню самоефективності. Отримання відчуття контролю над болем змінює активність префронтальної кори [216]. Базовий механізм м'язової релаксації ґрунтується на тому, що при зниженні м'язової напруги знижується нервово напруження. Можливі й динамічні варіанти м'язових технік: вправи на розтяг різних груп м'язів і суглобових зв'язок, розслаблення тіла в русі тощо.

Медитативні техніки використовують для зменшення сприйняття болю. Техніка «Майндфулнес проблем» базується на тренуванні довільної уваги, встановленні самоконтролю думок, психоемоційного стану особистості та потребує поетапного виконання дій: назва проблеми; усвідомлення відчуття та емоцій; розуміння того, що хочеться зробити, коли думати про проблему; дозволити реалізації цього стану; проговорення чогось приємного про себе [217]. Проста у застосуванні техніка допомогла значно зменшити біль у осіб з ампутованою кінцівкою [218].

Медитація також полегшує концентрацію уваги на пропріоцепції власного тіла. Це призводить до зменшення неприємних відчуттів, думок та емоцій у людей за допомогою неупередженого сприйняття. Вона допомагає самоспостереженню, тому негативні думки й почуття можна побачити

відсторонено [208]. Медитація також є ефективною для регуляції психоемоційних станів осіб, з проявами тривожності, депресії [219].

Техніка майндфулнесс (MBSR) – базоване зниження стресу – поєднує в собі майндфулнесс медитації, усвідомлення власного тіла і йоги. Вона розроблена професором медичного центру Массачусетського університету Дж. Кабат-Зінном. Загалом програма майндфулнесс розрахована на 8–10 тижнів. Кожне заняття включає інформацію з усвідомленості майндфулнесс та практичні вправи. Домашня практика медитацій є обов'язковою [217].

Самонавіювання корисне для опрацювання відчуттів в ампутованій кінцівці. Застосування цих технік сприяє трансформації внутрішніх образів особистості у слова, які сповнені внутрішньої сили, підтримки, сприймаються емоційно і формують специфічний психоемоційний вплив. Основними способами самонавіювання є ставлення, наміри й установки.

Самонавіювання є ефективним при регулярному повторенні і знижує інтенсивність больового синдрому в кілька разів. Виконання фантомних вправ, або так званих фантомних рухових дій, базується на виконанні одних і тих самих рухів непошкодженою, так і ампутованою кінцівкою. Закривши очі та максимально зосередившись, подумки особа робить гімнастику, при цьому уявляючи, що ампутована кінцівка знову на місці. Людина за ампутованою лівою кінцівкою та фантомного болю в ній рухає правою й уявляє, що рухає лівою (ампутованою) кінцівкою. Зокрема, можуть виконуватися такі дії: ворухіння пальцями, згинання-розгинання коліна, крутіння педалями, виконання різьби по дереву і т.п.).

Розвиваючи думку щодо нейрофізіологічних механізмів, які беруть участь у фантомних вправах та мають схожість з реальними фізичними діями, С. Брунеллі, Г. Мороне, М. Йоза та ін. стверджують, що ці рухи здійснюють два ефекти на кірковому рівні. Вчені вказують, що під час виконання фантомних рухів імпульс в зоні мозку відповідає відсутній кінцівці, а також покращується моторний контроль над залишковою мускулатурою в культурі й збільшується її представництво в ділянці кори мозку ампутованою кінцівкою [220].

Зарубіжні дослідники, за результатами власних спостережень, вказують на зниження коркової реорганізації у таких осіб та супутнє зниження інтенсивності фантомного болю [218]. Інші науковці констатують, що регулярне виконання фантомних вправ корисне для зменшення фантомного болю, а також вони слугують захисним чинником у їх появі й залишкового болю в кінцівках. Слід зазначити, що ця техніка не застосовується під час роботи з особами з двосторонніми ампутаціями [210]. Це свідчить про те, що свідомість та тіло людини з ампутованою кінцівкою, пов'язані відчуттями і сприймаються цілісно. Регулярне виконання фантомних вправ та їх комбінування з прийомами саморегуляції будуть ефективними для зниження частоти та тяжкості фантомного болю.

4. Мотивування до набуття нових навичок самостійності і сприйняття свого нового життя, підтримання належного рівня здоров'я (фізичні навантаження, правильне харчування, догляд за тілом з урахуванням стану здоров'я, особливості обслуговування в побуті тощо).

На ранніх стадіях відновлення особам з ампутованою кінцівкою корисною є терапія підвищення мотивації та прийняття рішень. У післяопераційний період людина може бути мотивована, але водночас – шокована майбутніми змінами. Тому необхідним є оцінювання реального стану та сприяння формуванню мотивації. У роботі над мотивацією потрібно урахувати те, що такі люди не потребують додаткового навчання новим стратегіям подолання болю, а необхідною для них є саме підтримка в застосовуванні стратегії подолання, які вже наявні. Саме терапія посилення і підтримання мотивації повинна бути систематичним втручанням, яке підтримує мотивацію людини до змін [207].

Психолог у інтерактивній формі за допомогою технік перенесення виявляє стимули та ресурси, які сприяли б адаптивній трансформації, і залучає особу до специфічних видів діяльності, що допомагають мотивувати її задля впливу на неадаптивну поведінку. Основними компонентами такої терапії є створення підґрунтя до трансформації, заохочення впевненості та демонстрацію надії на реалістичність досягнення цілей. Вираження співчуття, боротьба з опором та

підтримка самоефективності виступають базовими принципами такого виду роботи.

5. *Сприяння адаптивній поведінці, навчання покроковому руху до поставлених цілей, саморозвитку, прояву активності.*

У роботі з особами, що мають фантомну біль необхідно ураховувати те, що стимулювання адаптивної поведінки фокусується на підтримці таких її форм як збереження активності, виконання фізичних вправ тощо. Важливим є формування переконань людини та її рідних у тому, що рухи враженою кінцівкою чи ділянкою тіла не означають посилення болю в них. Оперантний підхід стимулює особу не фокусуватися на пригніченні болю, а акцентувати увагу саме на збільшенні функціонування й повернення до попереднього рівня активності. Водночас слід пам'ятати, що зовнішні прояви болю є дуже чутливими до соціальних впливів. При їх підкріпленні – вони частішають.

Актуальними є наповнення життя людини новим сенсом та робота з поставленням значущих особистісних цілей, які допомагають їй вирішувати базові проблеми після ампутації.

6. *Допомога в підтриманні та формуванні ресурсності поведінки.*

Ресурсність виступає потенціалом особистості для подальшої ефективної адаптації в соціальному середовищі, здатністю вмілого використання внутрішніх резервів. Серед значущих психологічних ресурсів для осіб з фантомною білью для подолання складних життєвих обставин є підтримання й підсилення надії, раціональної віри та душевної сили (Е. Фромм). Ураховуючи досвід В. Франкла, слід допомагати таким особам відшукувати сенс у житті і сприяти усвідомленню ними важливості власних життєвих цілей. При формуванні ресурсності необхідно підкріплювати їх сильні сторони, досягнення, набутий досвід та здібності. Розширювати спектр ресурсів, що допоможуть краще адаптуватися до нового «тіла» та життя. Саме акумуляція вдалої конструктивної ресурсності у складній життєвій ситуації допомагає особистості навчатися жити по-новому, перемагати себе та труднощі.

7. *Залучення соціальної підтримки.* Вона допомагає усвідомити особі з

фантомною біллю, що вона є й залишається частиною спільноти людей, які люблять, цінують і піклуються про неї. Соціальна підтримка складається з емоційного, інформаційного, інструментального (питання догляду, купівля продуктів і медикаментів тощо) та групового аспектів. У наш час набуває популярності онлайн-підтримка (аудіоповідомлення, відеозустрічі, письмове спілкування в месенджерах та ін.). Важливими складовими соціальної підтримки виступають довірливі стосунки та підтримка, соціальна залученість до життя групи чи колективу, наявність довіреної особи й доступність до гарячих ліній та сервісів, де можливо отримати необхідну консультацію. Також значимим є те, що соціальна підтримка дозволяє об'єднуватися, спілкуватися та ділитися власним досвідом з тими людьми, що пережили аналогічні травматичні події.

8. *Сприяння шанобливому ставленню до рідних і униканню образ за відмови в допомозі.* Людині, що втратила кінцівку, слід пояснювати власні дії іншим «Нехай це буде довше і важче, але я спробую сам». Допомогати в сенсі того, що рідним також важко й вони намагаються адаптуватися, проживають втрату разом з нею, але намагаються бути їм «підтримкою».

9. *Надання допомоги та підтримки сім'ї.* Рекомендовано обов'язкове проведення базової підготовки членів сім'ї з медичних та психологічних питань, які сприятимуть глибшому розумінню проблеми, стану особи з ампутованою кінцівкою, а також підготує їх до реалістичного сприйняття реакцій на поведінку ампутанта та перегляду ставлення до них, що допоможе підтримати особу і взаємини в сім'ї.

10. *Допомога в усвідомленні того, що теперішні зусилля – це свобода, самостійність і незалежність у майбутньому.* Щоденна практика із самообслуговування (одягання, взування, догляд за тілом та ін.), навчання сидінню, рухам – тривалий процес, який сприяє адаптації в новому стані організму людини, що сприяє самостійності.

11. *Застосування психотерапевтичних технік.* Основна мета роботи полягає в формуванні впевненості особи з ампутованою кінцівкою для покращання її повсякденного функціонування. Корисним є залучення

дружини/чоловіка або інших членів родини.

Когнітивно-поведінкової терапія. Вона є сучасним доказовим методом психотерапії, який ґрунтується на усвідомленні наявних психологічних проблем, пов'язаних зі спотвореним сприйняттям реальності [221]. К. Лімакацо та Р. Паркер вказують на ефективність застосування когнітивно-поведінкової терапії під час лікування хронічних больових станів. На їх думку, принципи когнітивно-поведінкової терапії відповідають концепції «Neuromatrix», яка відіграє важливу роль у когнітивному, афективному та поведінковому сприйнятті дійсності і допомагають підтримці особи з хронічною біллю [222]. Когнітивно-поведінкова терапія також допомагає покращити адаптацію та реабілітацію людей з ампутованою кінцівкою й зарекомендувала себе як ефективний метод надання допомоги при розладах настрою [222].

Досить ефективним напрямом інтервенцій когнітивно-поведінкової терапії є *когнітивне реструктурування*. Його концепція ґрунтується на баченні, що саме емоційні та поведінкові реакції людини на життєві події є безпосереднім результатом її думок про них. Тривожні й нереалістичні думки провокують появу негативних емоцій і сприяють утворенню неадаптивних стратегій подолання, а позитивні думки та налаштування – спричиняють вияв позитивного емоційного стану та конструктивних копінг-стратегій поведінки. Відповідно до когнітивного реструктурування біль виникає автоматично й миттєво. У застосуванні даного методу при роботі з особами з ампутованою кінцівкою слід навчати їх диференціації адаптивних та позитивних думок від неадаптивних, призупиняти й переконцентровувати увагу з негативних і змінювати їх на позитивні.

Науковці доводять, що катастрофізація болю найчастіше пов'язана з активністю церебральних полів мозку, що відповідають за очікування болю, увагу до болю, емоційні аспекти болю та моторний контроль [216]. Дослідник Л. Макгінн констатує, що психоедукація, сократівський метод запитань та відповідей, а також когнітивна реструктуризація здатні розширити перспективи людини й підвищити її когнітивну гнучкість [223].

Психотерапевтичний метод EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing). Він є ефективним інтегративним методом, який поєднав у собі низку терапевтичних підходів з рухами очей та іншими видами двосторонньої стимуляції з метою адаптивної переробки травматичної інформації мозком людини [224]. Х. Фукс, Р. Бекратер-Бодман, Х. Флор за результатами власних досліджень констатують, що EMDR зберігає ефективність при полегшенні хронічного болю, у тому числі і при фантомних болях [225]. Інші зарубіжні дослідники вбачають, що фізіологічне накопичення больового досвіду під час травми сприяє появі фантомного болю, який може бути перероблений за допомогою цього методу й сприяти зменшенню болю [226].

Дзеркальна терапія (англ. *Mirror visual feedback*) (ДТ) – це метод, при якому особа виконує рухи здоровою кінцівкою і дивиться на її відображення у дзеркалі. При цьому в людини створюється ілюзія, що уражена кінцівка рухається як здорова, так звана «дзеркальна ілюзія». Він ґрунтується на фізіологічних механізмах біологічного зворотного зв'язку, що виникає при одночасному візуально-вербально-пропріоцептивному стимулюванні нервово-м'язових структур, які беруть участь у відновленні/компенсації рухової функції кінцівок, що порушилася внаслідок захворювання або травмування. Автор методу професор В. Рамачандр з колегами наприкінці ХХ ст. вперше застосував дзеркальну терапію під час лікування фантомного болю й реабілітації рухових порушень у пацієнтів, які зазнали інсульту. На відміну від інших втручань, які використовують соматосенсорні дані для сприяння моторному відновленню, дзеркальна терапія ґрунтується на візуальній стимуляції.

Дзеркальна терапія має доказову базу як додатковий метод рухової реабілітації й може застосовуватися як у стаціонарі, так і самостійно в домашніх умовах. Застосування такого методу не потребує значних витрат часу. Він загалом не має протипоказань, окрім: посттравматичних стресових станів, що заважають комунікації й концентрації уваги; захворювань, пов'язаних із порушенням зору (контузія, травми очей тощо); нездатності перебувати у стабільному сидячому положенні під час виконання вправи. Цей метод

спрямований на покращання крово- та лімфообігу, пришвидшення регенерації та репарації, профілактики фантомного болю, набряків, покращання навичок самообслуговування й психоемоційного стану.

Для виконання вправ слід вдивлятися у дзеркало під певним кутом таким чином, аби створилося враження, ніби людина спостерігає за обидвома кінцівками. Спостереження за дзеркальним відображенням, накладеним на невидиму уражену кінцівку, створює візуальну ілюзію й забезпечує позитивний зворотний зв'язок з моторною корою головного мозку про те, що відбувся рух ураженої кінцівки.

Усі вправи особа виконує повільно, досягаючи максимально можливої амплітуди, уникаючи різких рухів та появи больових відчуттів у здоровій кінцівці. Під час розмаху рух кінцівки повинен повністю віддзеркалюватися від початку до кінця. Якщо певний елемент вправи не видно, потрібно змінити розташування дзеркала або взяти більше за розміром.

Українські лікарі І. Рой, Л. Катюкова, Н. Борзих експериментально доводять ефективність дзеркальної терапії при реабілітації осіб з ампутованими нижніми кінцівками та з фантомною біллю в ранньому післяопераційному періоді. Вони констатують, що по проходженні курсу дзеркальної гімнастики сталося істотне зниження інтенсивності больового відчуття у досліджуваних [227]. Таким чином, дзеркальна терапія є доказовим методом у наданні допомоги особі з фантомною біллю.

Імаготерапія (imagotherapy; лат. imago – образ, уявлення + терапія) – психоаналітичний метод терапії, що застосовується в наданні допомоги людині, шляхом відтворення нею у своїй уяві психотравмуючої ситуації, але в образі та можливих діях улюбленого героя. Метод запропонований І. Вольпертом й має триетапну структуру. Він ґрунтується на навчанні людини адекватному реагуванню на складні життєві ситуації, зниженні тривожності, підвищенні стресостійкості, розвитку здібностей уявного «героя», мобілізації власного життєвого досвіду, умінні проговорювати про власні потреби тощо. Мета методу полягає в формуванні в особі позитивного образу себе у процесі опрацювання

власних негативних переживань. Саме пропрацювання позитивного образу самого себе сприяє самоприйняттю й дозволяє поступово ставати таким, яким йому хочеться бути.

У імаготерапевтичній терапії застосовуються технічні прийоми, які поетапно ускладнюються. Терапевтичний вплив мають прийоми відволікання, переконання, пояснення, імітаційна поведінка та навчання новим її способам. Таким чином, імаготерапія сприяє поступовій адаптації та соціалізації осіб із фантомним болем. Сама структура методу сприяє психологічній підготовці людини до прийняття самої себе в новій ролі.

Можна стверджувати, що ефективними психологічними напрямками роботи з особою із травмівною ампутацією кінцівки й фантомною більлю є: оцінювання потреб та стресового стану особи; сприяння «усвідомленню та прийняттю себе»; навчання прийомам саморегуляції власного психоемоційного стану (м'язова релаксація, медитативні техніки, техніки самонавіювання тощо); мотивування до набуття нових навичок самостійності і сприйняття свого нового життя; підтримання належного рівня здоров'я; сприяння адаптивній поведінці, навчання покроковому руху до поставлених цілей, саморозвитку, прояву активності; допомога в підтриманні та формуванні ресурсності поведінки; залучення соціальної підтримки; надання допомоги та підтримки сім'ї, застосування психотерапевтичних технік (когнітивно-поведінкової терапія, психотерапевтичний метод, дзеркальна терапія, імаготерапія та ін.).

Отже, як бачимо, війна чинить негативний вплив на ментальне здоров'я людини. Негативним травмівним чинником є ампутація кінцівки, особливо для тих осіб, які втратили її внаслідок отриманих поранень від обстрілів та підриву на мінах. Ампутація не минає безболісно й здатна викликати фантомний біль, який породжує внутрішній дискомфорт, сприяє екзистенційним та соціальним змінам у житті людини.

Проведений теоретичний аналіз наукових джерел дав змогу встановити, що фантомна біль – це нейропатичний больовий розлад, який виникає в осіб тільки після ампутації й проявляється в відчуттях у відсутній частині

ампутованої кінцівки. Найчастіше вона з'являється в період з першого по сьомий день після ампутації. Найбільш обґрунтованими доказовими концепціями розвитку фантомного болю вважають концепції: «*Neuromatrix*», «невром», «порушення схеми тіла» та пропріоцептивної пам'яті.

У філософській площині також бачимо різноманітні підходи й дискусивні обговорення явища фантомного болю в кінцівках. Так, уважають, що він зароджується в мозку й циркулюється нервами, з'являється через дратування перерізанних нервів, які раніше «вели» до ампутованої частини, є проявом сенсорних особливостей, вродженим комплексом тощо.

Дослідження учених демонструють, що фантомний біль впливає на психічний стан і визначає поведінку людини. Він є травмівним і прирівнюється до особистісної катастрофи, а за силою впливу ідентичним реакції на смерть рідної людини. Фантомний біль впливає на самоідентифікацію, життєву мотивацію та комунікацію особистості.

Результати теоретичного дослідження дають змогу вести мову про те, що фантомний біль здатен погіршувати психоемоційний стан і виявляється у тривожності, гніві, депресії, які загалом діагностуються у процесі адаптації до нових умов повсякденного життя. Тривожність у більшості випадків проявляється після усвідомлення особою факту ампутації кінцівки та її наслідків. Фантомний біль також спричиняє посттравматичний стресовий розлад, який частіше стається в осіб, які постраждали від надзвичайних ситуацій.

У ході проведення різноспрямованих досліджень науковців установлено, що стрес і фантомний біль мають взаємообумовлену відповідність і між ними важко установити причинно-наслідкові зв'язки.

Особи з фантомним болем мають специфічні прояви та механізми психологічного захисту. Найчастіше трапляються реакції заперечення або витіснення. Механізм заперечення безпосередньо характеризує постампутаційний процес і виражається в відкиданні особою нової інформації про себе, переорієнтації уваги від тих сфер життя й подій, що здатні завдати їй додаткових травмувань.

Ранньою формою захисної поведінки може бути пасивний протест, що проявляється в синдромі госпіталізму й характеризується надмірною самостійністю, відмовою від міжособистісного спілкування та отримання підтримки та допомоги. Проекція демонструється несвідомим перенесенням неприйнятних власних відчуттів, бажань і прагнень на інших людей.

Фантомний біль здатен погіршувати якість життя, соціалізацію і впливати на екзистенцію. Найчастіше зниження якості життя виражене порушенням сну, мінливістю настрою, зниженням психоемоційного стану. Соціальні зміни проявляються в погіршенні стосунків у сім'ї та найближчому оточенні, ненависті до співчуття з боку інших, обмеженнях у здійсненні певних видів діяльності, появи відчуття самотності. Екзистенційні зміни виявляються в певному відстороненні від світу, втраті сенсу життя тощо.

Убачаємо, що комплексний підхід до надання допомоги особі з фантомним болем має передбачати не лише медичну підтримку, лікування та реабілітацію, але й психологічну і соціальну допомогу. Основою адаптації до нових умов життя й підтримання фізичного та психічного здоров'я такої особи можуть стати зусилля лікаря, психолога, родини.

У наданні психологічної допомоги обов'язковим є дотримання етичних принципів комунікації, зокрема принципів гідності і взаємоповаги. Важливими також є індивідуальний підхід та вибір відповідних методів й урахування рекомендацій лікаря щодо стану здоров'я особи з фантомною білью.

Отже, поглиблене розуміння явища фантомного болю особи з ампутованою кінцівкою, її психологічного стану сприятиме розширенню інформації щодо досліджуваного феномена, а також створенню необхідного підґрунтя для ефективного надання психологічної допомоги й розроблення заходів для реадaptaції.

SECTION 6. PHARMACY

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.6.1

6.1 Beyond traditional applications: repositioning medicines for enhanced health care

In the ever-evolving landscape of healthcare, the concept of drug repositioning has emerged as a powerful strategy to revolutionize the field of medicine [228, 229]. Repositioning, also known as drug repurposing or therapeutic switching, involves identifying new applications for existing medications beyond their original intended use. This approach presents a myriad of opportunities to address unmet medical needs, accelerate the drug development process, and potentially reduce costs associated with bringing new treatments to market [230].

Traditionally, the development of new drugs has been a complex and time-consuming process, often taking many years and substantial financial investment. However, drug repositioning offers a compelling alternative by leveraging the vast library of already approved drugs or compounds with known safety profiles. By exploring alternative therapeutic indications, researchers can unlock hidden potentials and create new treatment options for a range of diseases and conditions.

In the dynamic realm of pharmaceutical research and development, drug repositioning has emerged as a captivating avenue with profound implications for modern medicine. This analysis aims to explore the relevance and significance of drug repositioning, examining its current state and the factors driving its widespread adoption [228]. By understanding the context and motivations behind this innovative approach, we can gain valuable insights into its potential to address pressing medical challenges and reshape the landscape of healthcare.

This approach to drug development has several advantages over traditional methods:

- *addressing unmet medical needs*: one key aspect that underscores the relevance of drug repositioning is its ability to address unmet medical needs [231]. With an ever-increasing demand for effective treatments across a wide range of

diseases and conditions, there is a pressing need to discover novel therapeutic options. Repositioning offers a unique opportunity to repurpose existing medications for new indications, potentially bypassing the lengthy and costly process of developing entirely new drugs. By capitalizing on the existing safety data and knowledge about these drugs, researchers can expedite the availability of treatments for patients in dire need.

- *accelerating the drug development process*: the traditional drug development process typically spans several stages, including target identification, preclinical testing, and extensive clinical trials. This process can take up to a decade or more, with high rates of failure and substantial financial investments. In contrast, drug repositioning leverages the vast pool of approved drugs or compounds with established safety profiles, thereby shortening the development timeline. By repurposing drugs, researchers can potentially expedite the translation of discoveries into clinical applications, leading to faster availability of treatments and ultimately benefiting patients worldwide [232].

- *cost-effectiveness and market potential*: the financial aspect of drug development cannot be overlooked when assessing the relevance of drug repositioning. Developing new drugs from scratch requires significant investments, including research and development costs, clinical trial expenses, and regulatory fees. In contrast, repurposing existing drugs offers a potentially more cost-effective alternative. With safety data already established, repurposed drugs can bypass some of the early-stage testing and streamline the regulatory approval process. This not only reduces costs but also enhances the market potential for these medications, making them attractive to pharmaceutical companies and investors.

- *expanding therapeutic possibilities*: Another compelling aspect of drug repositioning is its potential to expand therapeutic possibilities. By exploring alternative indications for existing drugs, researchers can uncover new applications and treatment options. This not only maximizes the value of existing medications but also provides alternative approaches to complex diseases or conditions that may have limited treatment options. Repositioning allows for a broader understanding of a drug's

mechanisms of action, potentially leading to unexpected therapeutic benefits and improved patient outcomes [233].

This review delves into the fascinating world of drug repositioning, exploring the reasons behind its growing popularity, the strategies employed to identify potential repositioning candidates, and the impact it has on healthcare systems. Successful case studies, highlighting the transformative impact of repurposed drugs in various therapeutic areas will present. Furthermore, the challenges and future prospects of drug repositioning, shedding light on the ongoing efforts to harness its full potential will discuss.

In modern medicine, drug repositioning encompasses a variety of strategies and approaches to identify and repurpose existing medications for new therapeutic indications [228, 229, 234-238]. There are some of the main means of drug repositioning:

- *serendipitous discoveries*: Sometimes, drug repositioning occurs by chance when unexpected therapeutic benefits are observed during the clinical use of a drug for a different indication. These serendipitous discoveries may prompt further investigation and eventually lead to the approval of a drug for a new medical condition.
- *data mining and bioinformatics*: Large-scale data mining and analysis of biomedical databases, electronic health records, and genomic data can provide valuable insights into potential associations between drugs and different diseases. Bioinformatics tools and computational models are used to identify patterns, predict drug-disease interactions, and prioritize candidates for further evaluation.
- *target-based approaches*: By understanding the molecular targets and mechanisms of action of existing drugs, researchers can explore their potential relevance to other diseases. This involves investigating the biological pathways and targets involved in both the original indication and the target disease, allowing for the identification of drugs that may have efficacy in the new context.

- *repurposing of failed or discontinued compounds*: Drug candidates that failed in clinical trials or were discontinued by pharmaceutical companies for various reasons can be reevaluated for alternative therapeutic indications. These compounds may have demonstrated safety profiles or known mechanisms of action that make them attractive candidates for repurposing.
- *combination therapies*: Drug repositioning can involve exploring the potential of combining existing medications to create synergistic effects or enhance therapeutic outcomes. By combining drugs with different mechanisms of action, researchers can target multiple disease pathways simultaneously, potentially leading to improved efficacy or reduced side effects.
- *drug repositioning screens*: High-throughput screening methods, such as phenotypic screening or drug repurposing libraries, are used to test existing drugs or compounds against different disease models or cellular assays. These screens aim to identify potential candidates with activity against the target disease, even if they were originally developed for a different purpose.
- *clinical observations and trials*: Observational studies and clinical trials play a crucial role in validating the potential of drug repositioning candidates. These studies involve administering existing drugs to patients with the target disease and evaluating their efficacy, safety, and tolerability. Positive results from well-designed trials can support the repurposing of a drug for a new indication.

Repositional pharmacology plays a pivotal role in the process of drug repositioning, which involves identifying and repurposing existing medications for new therapeutic indications [239, 240]. It focuses on understanding the pharmacological properties of drugs and their mechanisms of action to assess their potential efficacy and safety in alternative disease contexts. Here are some key aspects of repositional pharmacology in drug repositioning:

- *mechanistic understanding*: Repositional pharmacology starts with a deep understanding of the drug's mechanism of action in its original indication. This includes knowledge of its target receptors, enzymes, signaling pathways, and interactions with biological systems. By comprehending the underlying

pharmacological mechanisms, researchers can explore whether these mechanisms are relevant and applicable to other diseases.

- *target identification*: Repositional pharmacology involves the identification of potential targets for drug repurposing. This process includes studying the molecular and cellular pathways involved in both the original indication and the target disease. By analyzing the commonalities and differences between these pathways, researchers can identify potential points of intervention and assess the feasibility of repurposing a drug for the new indication.
- *pharmacokinetics and pharmacodynamics*: Repositional pharmacology examines the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. This includes understanding how a drug is absorbed, distributed, metabolized, and excreted in the body (pharmacokinetics) and how it interacts with its target receptors or biological systems to produce therapeutic effects (pharmacodynamics). Assessing these properties helps determine the appropriate dosing, route of administration, and potential drug-drug interactions when repurposing a drug.
- *safety and tolerability*: Repositional pharmacology considers the safety and tolerability profile of drugs in the context of the new indication. It involves evaluating the known adverse effects, potential risks, and toxicities associated with the drug. By leveraging existing safety data, researchers can determine whether the drug's known safety profile makes it a suitable candidate for repurposing, or if additional safety evaluations or modifications are necessary.
- *preclinical and clinical evaluation*: Repositional pharmacology encompasses preclinical and clinical evaluations of repurposed drugs. Preclinical studies involve in vitro and animal model experiments to assess the drug's efficacy, safety, and potential mechanisms of action in the context of the target disease. Clinical trials are then conducted to validate the repurposing hypothesis, evaluating the drug's efficacy and safety in human subjects.
- *personalized medicine*: Repositional pharmacology can also contribute to personalized medicine approaches by considering individual variations in drug

response. By understanding the pharmacogenomics and pharmacogenetics of a drug, researchers can identify biomarkers or genetic factors that may influence a patient's response to repurposed medications, allowing for tailored treatments and improved therapeutic outcomes.

Overall, repositional pharmacology provides the scientific framework for evaluating the potential of existing drugs in new therapeutic contexts. It integrates knowledge of pharmacological mechanisms, target identification, safety considerations, and clinical evaluations to guide the successful repurposing of drugs, ultimately offering new treatment options and addressing unmet medical needs.

The history of drug repositioning development dates back several decades, with significant milestones and advances along the way [241, 242]. Here is a brief overview of the key moments in the history of drug repositioning:

- *serendipitous discoveries*: Many drug repositioning successes have originated from serendipitous discoveries. Examples include the antimalarial drug quinine being repurposed for the treatment of muscle cramps, and the erectile dysfunction medication sildenafil (Viagra) being repurposed for the treatment of pulmonary arterial hypertension.
- *thalidomide and multiple myeloma*: Thalidomide, a drug originally developed as a sedative and antiemetic, gained attention when it was found to have anti-angiogenic properties. This discovery led to its repurposing as a treatment for multiple myeloma, a type of blood cancer, and demonstrated the potential of repositioning drugs based on their unique pharmacological effects.
- *antidepressants as analgesics*: Tricyclic antidepressants, such as amitriptyline and imipramine, were initially developed for the treatment of depression. However, their analgesic properties were discovered during clinical use, leading to their repurposing as medications for chronic pain management.
- *drug repositioning in HIV/AIDS*: The emergence of HIV/AIDS in the 1980s sparked intense research efforts to find effective treatments. Drug repositioning played a significant role in this context, with antiviral drugs like zidovudine

(AZT), originally developed as an anticancer medication, being repurposed for the treatment of HIV/AIDS.

- *the rise of computational approaches*: With advancements in computational methods and bioinformatics, the ability to analyze large datasets and identify potential drug-disease associations improved significantly. These computational approaches, including data mining, network analysis, and virtual screening, have greatly facilitated the discovery and repurposing of drugs.
- *the repurposing revolution*: In the early 2000s, the concept of drug repositioning gained substantial attention within the pharmaceutical industry and academic research. The realization of the untapped potential of existing drugs, coupled with the challenges and costs of developing new drugs, led to a surge of interest in repurposing as a viable strategy.
- *drug repurposing initiatives*: Various organizations and initiatives have emerged to promote and advance drug repositioning efforts. Examples include the National Institutes of Health (NIH) Chemical Genomics Center's Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND) program and the European Union's Innovative Medicines Initiative (IMI) project, both focused on accelerating drug repurposing for unmet medical needs.
- *high-profile repositioning successes*: Several high-profile drug repositioning successes have further highlighted the potential and impact of this approach. For instance, the antihistamine drug loratadine was repurposed as an anticancer agent, and the anti-parasitic drug ivermectin gained attention as a potential treatment for various viral infections.

Some notable examples of successful drug repositioning are presented in review [243]. These examples highlight the potential of drug repositioning to repurpose existing medications for new therapeutic applications, expanding treatment options and improving patient care. It demonstrates the value of exploring alternative uses for established drugs beyond their original indications.

Repurposed drugs have had a transformative impact across various therapeutic areas. In oncology, repurposed drugs have brought about significant breakthroughs.

Existing medications originally developed for other indications have shown remarkable efficacy in treating various types of cancer. By repurposing these drugs, researchers have been able to provide new treatment options and improve outcomes for cancer patients. Beyond oncology, repurposed drugs have made substantial contributions in areas such as infectious diseases, neurological disorders, cardiovascular diseases, autoimmune conditions, and rare diseases. By exploring the potential of existing drugs in novel contexts, researchers have identified new therapeutic uses that extend beyond the drug's original purpose. This approach has not only expanded the treatment options available to patients but has also allowed for the discovery of unexpected mechanisms of action and therapeutic targets. There are some examples of that highlight significant contributions of impact of repurposed drugs in various therapeutic areas:

- *Cancer therapy:* For instance, tamoxifen, originally developed as a selective estrogen receptor modulator (SERM) for breast cancer, has also been repurposed for reducing the risk of breast cancer in high-risk individuals [244]. Additionally, drugs such as thalidomide and lenalidomide, initially developed for other indications, have been successfully repurposed for the treatment of multiple myeloma [245]. Imatinib, initially approved for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), has shown efficacy in other cancers as well. It has been repurposed for the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) and certain forms of leukemia, such as Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) [246]. Metformin, commonly used to treat type 2 diabetes, has shown potential as a repurposed drug in cancer therapy. Preclinical and epidemiological studies suggest that metformin may have anticancer effects, particularly in certain types of cancers such as breast, colorectal, and pancreatic cancer [247].

- *Infectious diseases therapy:* For example, anticancer drug initially developed, such as zidovudine [248] have been repurposed for HIV/AIDS. Chloroquine and hydroxychloroquine, originally used for malaria, have been repurposed for the treatment of autoimmune diseases like rheumatoid arthritis and lupus [249]. These drugs gained attention during the COVID-19 pandemic [250]. Dapsone, primarily used

in the treatment of leprosy and dermatological conditions, has shown efficacy against certain bacterial and parasitic infections. It has been used in the management of conditions such as *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP), toxoplasmosis, and some methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections [251].

- *Neurological disorders therapy*: For instance, gabapentin, originally developed as an antiepileptic medication, has been repurposed for the treatment of neuropathic pain. It is widely used in the management of neuropathic pain conditions such as postherpetic neuralgia and diabetic neuropathy. Gabapentin is also utilized in the treatment of restless legs syndrome and certain types of migraine [252]. Memantine, initially used for Alzheimer's disease, has also demonstrated benefits in treating other neurological conditions, such as Parkinson's disease and multiple sclerosis [253].

- *Cardiovascular diseases therapy*: Aspirin, originally used for pain relief, has revolutionized the prevention of cardiovascular events by acting as an antiplatelet agent. Drugs like beta-blockers and ACE inhibitors, initially developed for hypertension, have been repurposed for the treatment of heart failure and certain arrhythmias [254].

- *Rare diseases therapy*: For example, nitisinone, originally developed as a herbicide, has been repurposed for the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 [255]. Eculizumab, initially approved for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), has also shown efficacy in treating atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) [256]. Riluzole, approved for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), has also shown benefits in the treatment of some rare neuromuscular diseases, such as spinal muscular atrophy (SMA) and hereditary spastic paraplegia (HSP). It modulates the release of glutamate, a neurotransmitter involved in neuronal communication [257]. Sirolimus, originally developed as an immunosuppressant for organ transplantation, has been repurposed for the treatment of certain rare genetic disorders, including tuberous sclerosis complex (TSC) and lymphangiomyomatosis (LAM). It inhibits

a signaling pathway involved in cell growth and proliferation, helping to manage symptoms and slow disease progression [258].

- *Psychiatric disorders therapy:* Antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been repurposed for other psychiatric disorders, including generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Lithium, primarily used for bipolar disorder, has also shown benefits in preventing suicidal behavior [259]. Quetiapine, originally approved as an antipsychotic medication, has been repurposed for the treatment of psychiatric conditions beyond schizophrenia and bipolar disorder. It is used in the management of major depressive disorder as an adjunctive treatment and has shown efficacy in reducing depressive symptoms [260]. Bupropion, primarily prescribed as an antidepressant, has been repurposed for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in both children and adults. It helps improve attention, reduce hyperactivity, and manage impulsivity [261].

- *Immunology and autoimmune diseases therapy:* Drugs like methotrexate, originally developed as a chemotherapy agent, have been repurposed for the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, and inflammatory bowel disease [262]. Biologics such as infliximab, originally developed for inflammatory bowel disease, have shown efficacy in other autoimmune conditions like rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis [263]. Rituximab, originally approved for certain types of lymphoma and leukemia, has been repurposed for the treatment of various autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), and vasculitis. It targets and depletes B cells, which play a role in autoimmune responses [264]. Azathioprine, originally used as an immunosuppressant in organ transplantation, has been repurposed for the treatment of various autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, and systemic lupus erythematosus. It helps suppress the immune response by inhibiting DNA synthesis in rapidly dividing immune cells [265].

- *Respiratory diseases therapy:* For instance, theophylline, initially used for asthma, has been repurposed for the treatment of chronic obstructive pulmonary

disease (COPD) [266]. Montelukast, originally developed for allergic rhinitis and asthma, has also been repurposed for exercise-induced bronchoconstriction and eosinophilic esophagitis [267]. Ipratropium, primarily used as a bronchodilator in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), has also been repurposed for other respiratory conditions. It is used in the treatment of acute asthma exacerbations and has shown efficacy in reducing excessive respiratory secretions in conditions such as cystic fibrosis [268]. Beclomethasone, a corticosteroid inhaler, has been repurposed for the treatment of various respiratory conditions, including asthma and allergic rhinitis. It helps reduce airway inflammation and control symptoms associated with these conditions [269].

- *Metabolic disorders therapy:* Metformin, a widely used medication for type 2 diabetes, has been explored for potential repurposing in conditions such as polycystic ovary syndrome (PCOS), cancer prevention, and neurodegenerative diseases [247]. The combination of naltrexone and bupropion, originally developed for the treatment of addiction and depression, has been repurposed for the treatment of obesity. This combination medication helps regulate appetite, reduce food cravings, and promote weight loss [270]. Pioglitazone, initially approved for type 2 diabetes, has shown efficacy in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It helps improve insulin sensitivity, reduce liver inflammation, and decrease fat accumulation in the liver [271].

- *Dermatology disorders therapy:* For example, tacrolimus and pimecrolimus, initially approved for organ transplantation and atopic dermatitis, respectively, have been repurposed for other inflammatory skin conditions [272]. Cyclosporine, originally developed as an immunosuppressant for organ transplantation, has been repurposed for the treatment of severe dermatological conditions. It is used in the management of psoriasis, atopic dermatitis, and other immune-mediated skin disorders that are unresponsive to conventional therapies. Cyclosporine helps suppress the immune response and reduce inflammation [273]. Methotrexate, originally developed as a chemotherapy agent, has been repurposed for the treatment of severe psoriasis,

psoriatic arthritis, and other autoimmune skin conditions. It helps reduce inflammation, inhibit cell proliferation, and improve symptoms associated with these conditions [262].

- *Gastrointestinal disorders therapy*: Ondansetron, originally developed for chemotherapy-induced nausea and vomiting, has been repurposed for postoperative nausea and vomiting and hyperemesis gravidarum. Proton pump inhibitors (PPIs), primarily used for gastroesophageal reflux disease (GERD), have also been repurposed for the treatment of peptic ulcer disease and *H. pylori* infection [274]. Metoclopramide, originally approved for the treatment of nausea and vomiting, has been repurposed for other gastrointestinal conditions. It is used in the management of gastroparesis, a condition characterized by delayed stomach emptying [275]. Budesonide, primarily used as an inhaler for respiratory conditions, has been repurposed for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). It is used in the management of Crohn's disease and ulcerative colitis, helping to reduce inflammation in the gastrointestinal tract [276].

- *Ophthalmology disorders therapy*: Bevacizumab, originally developed as an anticancer agent, has been repurposed as an off-label treatment for various ocular conditions, including age-related macular degeneration and diabetic retinopathy [277]. Cyclosporine, initially used for organ transplantation, has been repurposed for the treatment of dry eye syndrome. Brimonidine, primarily used as an intraocular pressure-lowering medication for glaucoma, has been repurposed for the treatment of ocular redness. It is available as an over-the-counter eye drop to alleviate redness due to various causes, such as allergies and eye irritation [273]. Carbonic anhydrase inhibitors, such as dorzolamide and brinzolamide, originally developed as glaucoma medications, have been repurposed for the treatment of cystoid macular edema (CME) associated with retinal diseases. They help reduce fluid accumulation and improve macular edema [278].

The field of drug repositioning faces several challenges and holds promising future prospects. One of the major challenges is the identification of suitable candidates for repurposing. Not all drugs have the potential to be successfully repurposed, and

careful consideration is required to assess their safety, efficacy, and mechanisms of action in the context of new indications. Additionally, the availability of comprehensive and high-quality data on drug properties, disease biology, and patient populations is crucial for making informed decisions during the repurposing process.

Another challenge lies in the regulatory aspects of repurposed drugs. The regulatory pathways for repurposed drugs may differ from those for novel drugs, and navigating these pathways can present unique hurdles. Adequate communication and collaboration between researchers, pharmaceutical companies, and regulatory agencies are necessary to streamline the regulatory processes and ensure timely access to repurposed therapies.

Furthermore, the financial viability of repurposed drugs is an important consideration. As many repurposed drugs are off-patent or nearing patent expiration, the financial incentives for pharmaceutical companies to invest in further development and clinical trials may be limited. Finding sustainable business models and funding mechanisms for repurposed drugs is essential to incentivize continued research and investment in this field.

Despite these challenges, the future prospects of drug repositioning are promising. Rapid advancements in technology, such as computational modeling, high-throughput screening, and omics technologies, are enhancing our ability to identify new therapeutic applications for existing drugs. These tools enable researchers to analyze large datasets, uncover novel drug-disease connections, and predict drug responses more accurately.

Additionally, the growing emphasis on personalized medicine and precision therapeutics opens up new opportunities for drug repositioning. By considering the genetic and molecular characteristics of individual patients, repurposed drugs can be tailored to specific subpopulations, increasing their effectiveness and reducing adverse effects.

Collaborative efforts among academia, industry, and regulatory agencies are also driving the future of drug repositioning [279]. Initiatives such as public-private

partnerships, open-access databases, and data sharing platforms facilitate knowledge exchange, encourage collaboration, and accelerate the discovery of repurposable drugs.

While drug repositioning faces challenges in candidate identification, regulatory pathways, and financial considerations, the future prospects of this field remain promising. Advances in technology, personalized medicine approaches, and collaborative efforts are reshaping the landscape of drug repositioning and opening up new possibilities for repurposed drugs to address unmet medical needs and improve patient outcomes.

Software and various tools play a crucial role in drug repositioning efforts by aiding in data analysis, target identification, and prediction of potential new uses for existing drugs. The field of drug repositioning continues to evolve, and new software tools and approaches are constantly being developed to enhance the efficiency and accuracy of the drug repositioning process.

There are some common applications of software and tools in the field of drug repositioning:

- *data mining and bioinformatics*: Software tools leverage data mining techniques to extract and analyze relevant information from large datasets, including electronic health records, genomics data, chemical databases, and scientific literature. Bioinformatics tools assist in analyzing molecular data, protein structures, and pathways to identify potential drug-disease associations.

- *computational models and machine learning*: Software tools utilize computational models and machine learning algorithms to predict and prioritize potential drug-target interactions, drug-disease associations, and therapeutic outcomes. These tools can integrate multiple data types, such as chemical structures, gene expression profiles, and clinical data, to make predictions and generate hypotheses for drug repositioning.

- *connectivity mapping*: Connectivity mapping tools, such as the Connectivity Map (CMap), utilize gene expression data to identify connections between drugs, genes, and diseases. These tools can help identify drugs that induce similar or opposite

gene expression patterns to those observed in specific diseases, suggesting potential new therapeutic uses for existing drugs.

- *network analysis*: Network analysis tools enable the construction and analysis of biological networks, including drug-target networks, protein-protein interaction networks, and disease-related networks. They help identify potential drug targets, assess drug-target relationships, and explore the connectivity between drugs, targets, and diseases.

- *databases and knowledge platforms*: Various databases and knowledge platforms provide comprehensive information on drugs, targets, diseases, and their interactions. Examples include DrugBank, ChEMBL, PubChem, and Open Targets. These resources serve as valuable references and assist in data retrieval, target identification, and exploring drug-disease associations.

- *structural bioinformatics*: Software tools focused on structural bioinformatics analyze the three-dimensional structures of drugs and target proteins. These tools help in understanding drug-target interactions, virtual screening for potential binding sites, and assessing the suitability of existing drugs for repurposing based on their structural compatibility with target proteins.

- *virtual screening and docking*: Virtual screening tools use computational methods to screen large chemical libraries or databases to identify potential drug candidates for specific targets or diseases. Molecular docking tools assess the binding affinity and interaction of drugs with target proteins, aiding in the prediction of drug efficacy and repurposing potential.

- *clinical trial data analysis*: Software tools can assist in the analysis of clinical trial data, exploring the efficacy and safety of drugs in different patient populations and disease indications. They aid in assessing the potential of repurposing existing drugs for new therapeutic uses based on clinical trial outcomes.

There are some examples of software and tools available that can support drug repositioning efforts by helping identify potential new uses for drugs based on their properties and disease information: *TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database)*, *DrugCentral*, *DGIdb (Drug Gene Interaction Database)*,

Pharos, *Open Targets*, *DrugBank*, *STITCH* (*Search Tool for Interactions of Chemicals*), *iDrug*, *DRONet*, *COVID-19 drug repurposing*, *PharmMapper*, *Therapeutic Target Database (TTD)*, *Drug Repurposing Hub*, *Chemotargets*, *DrugRep*, *Vir2Drug*. These tools utilize computational approaches, data mining techniques, and knowledge databases to facilitate the discovery of drug-disease associations.

These databases and platforms offer valuable resources, data, and analytical tools to support researchers in their drug repositioning endeavors. They utilize diverse data sources and algorithms to aid in the drug repositioning process and facilitate the exploration of alternative therapeutic indications for existing medications. They enable the exploration of potential new uses for existing drugs, identification of target-disease associations, and integration of diverse datasets to generate insights for drug repositioning.

Therefore, the repurposing of drugs holds great importance in modern medicine and offers numerous benefits to patients and healthcare providers alike. By exploring new therapeutic applications for existing drugs, repurposing allows for the development of alternative treatment options that can address unmet medical needs, provide cost-effective solutions, and expedite the drug discovery process. Firstly, repurposing drugs can significantly reduce the time, cost, and risks associated with developing new drugs from scratch. Since repurposed drugs have already undergone extensive safety testing and established regulatory pathways, they can be fast-tracked for new indications. This acceleration in drug development enables timely access to potentially life-saving treatments and therapies for patients. Secondly, repurposing drugs can expand the range of treatment options available for various diseases and conditions. By identifying new uses for existing drugs, healthcare professionals can leverage their known mechanisms of action and established safety profiles to address different medical challenges. This approach helps fill therapeutic gaps, especially in rare diseases and conditions where limited treatment options are available.

Furthermore, repurposing drugs contributes to the optimization of healthcare resources and cost-effectiveness. Instead of investing in the lengthy and costly process

of developing entirely new drugs, repurposing allows researchers and pharmaceutical companies to focus on exploring the potential of existing compounds. This approach can lead to significant cost savings and efficient use of resources, ultimately benefiting healthcare systems and patients. Looking ahead, the field of drug repurposing holds tremendous promise for further development. Advances in technologies, such as artificial intelligence and big data analytics, are enabling researchers to identify new drug-disease connections more efficiently. By leveraging these tools and expanding our understanding of the underlying molecular mechanisms of diseases, we can unlock even more potential for repurposing drugs.

In conclusion, the repurposing of drugs offers a valuable pathway in the pursuit of improved patient care and therapeutic advancements. Its ability to tap into existing drug libraries, accelerate development timelines, expand treatment options, and optimize resource utilization make it a promising approach for addressing unmet medical needs. The field of drug repurposing holds great potential for shaping the future of medicine and benefiting countless patients worldwide.

SECTION 7. PREVENTIVE MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.7.1

7.1 Гігієнічні аспекти оцінки особливостей перебігу професійної адаптації студентів закладів вищої освіти

Зростання темпів науково-технічного прогресу, докорінна перебудова сучасного виробництва, суттєві зміни змісту як інтелектуальної, так і фізичної праці обумовлюють глибокі зрушення у структурі техногенного середовища, породжують щільні потоки інформації і, таким чином, створюють комплекс нових антропогенних факторів, які впливають на людину, зумовлюючи необхідність психічної, психофізіологічної та соціально-психологічної адаптації її організму до умов перебування, котрі постійно змінюються. Тому питання вивчення впливу антропогенних факторів середовища на стан здоров'я людини, проблеми його збереження та зміцнення знаходяться в центрі уваги сучасних гігієнічних досліджень. І, отже, пошук ефективних, адекватних та дійових засобів збільшення адаптаційних ресурсів організму як за рахунок використання його внутрішніх резервів, так і, передусім, внаслідок запровадження різноманітних методів раціональної організації повсякденної діяльності, набуває особливої актуальності та значущості [280-284].

Водночас стан здоров'я людини з позицій сучасної медичної науки, необхідно розглядати і як динамічну систему, котра постійно змінюється в зв'язку з постійними зрушеннями у стані навколишнього середовища за рахунок зрушень у функціонуванні окремих органів і систем та відповідного напруження регуляторних механізмів організму. Таким чином, важливими передумовами щодо всебічного вивчення механізмів адаптації є передбачення та прогнозування перебігу адаптаційних процесів, здійснення його зовнішньої корекції з метою оптимізації тощо організму [285-287].

Гігієнічна оцінка здоров'я молоді, зокрема студентства, наукове обґрунтування підходів до його зміцнення, як правило, передбачає збалансоване поєднання традиційних і нетрадиційних методів впливу на адаптаційні

можливості їх організму, пошук найбільш доцільних засобів психофізіологічної та психогігієнічної корекції функціонального стану організму. Отже, безсумнівно, наукове обґрунтування заходів щодо підвищення ступеня адаптації організму до інтенсивної, напруженої та копіткої навчальної діяльності студентів закладів вищої освіти, розроблення адекватних моделей його оптимізації слід визнати пріоритетним напрямком сучасної гігієнічної науки [288-292].

Слід підкреслити і той факт, що проблема адаптації, незаперечно, є однією з головних у сучасній медичній науці передусім тому, що саме адаптаційний процес визначає можливість оптимальної життєдіяльності людини в умовах навколишнього середовища та соціальних умовах, які постійно змінюються. Дійсно, адаптація є динамічним процесом, завдяки якому і стабільні, і нестабільні системи організму, не зважаючи на мінливість умов та чинників, що на них впливають, підтримують стійкість, необхідну для існування, розвитку та продовження роду. Отже, адаптаційні механізми, котрі виробилися у процесі тривалої еволюції, слід розглядати як структурно-функціональну організацію фізіологічних систем, завдяки якій в нових умовах перебування з достатньою швидкістю та точністю забезпечується досягнення як генетично детермінованих, так і набутих у процесі життєдіяльності цілей організму. Зрештою, слід підкреслити, що кінцевим результатом адаптаційного процесу, як правило, є максимальний ступінь реалізації психофізіологічних функцій організму при мінімальній складності структур, котрі здійснюють ці функції [282].

Найбільш узагальненою рисою механізму адаптації слід вважати зміни у стані неспецифічної резистентності організму. Причому провідна роль у процесі розвитку адаптаційних змін в організмі як пусковому механізму відводиться центральній нервовій системі. Саме центральна нервова система регулює функціональний стан всіх органів і систем, забезпечує пристосування їх потенціалу та продуктивності до вимог конкретного моменту тощо.

Надзвичайно важливим як в теоретичному, так і в практичному відношенні є питання про так звані норму та ціну адаптації. В нормальних умовах між організмом та навколишнім середовищем устанавлюються гармонійні

взаємовідносини, складається певна їх система, що виключає можливість виникнення конфліктів між ними. Тому поняття “норма адаптації” являє собою межу змін у структурній системі, яка склалася, або її окремих елементів внаслідок впливу умов середовища, що діють, не порушуючи структурно-функціональних зв’язків між докільцям та організмом і, отже, зумовлюють продуктивне існування останнього [286].

Якщо структура системи забезпечує її нормальне функціонування у таких умовах, то систему слід вважати адаптованою до цих умов, а характеристику структурних зв’язків, що склалися – нормою адаптації. Натомість в умовах адаптації до нових умов перебування система або її окремі елементи втрачають можливість ефективного функціонування при поверненні цих умов до вихідних, тобто указані елементи або система дезадаптуються до попередніх умов та відповідно їх функція порушується, причому саме рівень дисфункції і визначає ціну адаптації.

На думку Р. М. Баєвського [293], ціна адаптації визначається ступенем напруження регуляторних механізмів, кількісним еквівалентом якого є величина функціональних резервів, що використані організмом. Більше того, якщо ступінь впливу характеристик середовища перебування кількісно перевищує рівень норми адаптації системи, вона втрачає здатність до подальшої перебудови структурних зв’язків, і, отже, відбувається процес дезадаптації, відмітними рисами якого є поява різноманітних відхилень у стані здоров’я людини, виникнення явищ десинхронозу, невротичних розладів та навіть різноманітної соматичної патології.

Таким чином, адаптація являє собою цілеспрямовану реакцію організму, що забезпечує можливість ефективної життєдіяльності людини в умовах впливу цілого ряду чинників, які можуть призводити до порушень гомеостатичного балансу. Такі порушення, як правило, пов’язані або з первинними змінами констант організму, що регулюються, або зі змінами функціональної активності механізмів саморегуляції, проте, у переважній більшості випадків спостерігається їх тісна поєднана взаємодія [294].

Процес адаптації реалізується завжди, коли у системі “організм-середовище” виникають будь-які зміни, що забезпечують формування нового гомеостатичного стану та дозволяють досягти максимальної ефективності фізіологічних функцій та поведінкових реакцій. Проте оскільки організм та середовище знаходяться не в статичній, а в динамічній рівновазі, їх співвідношення змінюється постійно і, отже, постійно відбувається і процес адаптації [294-297].

Розглядаючи особливості узагальнених реакцій пристосування можна виділити декілька типів реагування людини у відповідь на зміну умов перебування. Найбільш поширеним типом є такий: у людини, яка включена в певну соціальну структуру суспільства і виконує певні соціальні задачі, пристосування може бути реалізоване шляхом перетворення комплексу подразників, що призводить до зміни гомеостатичного регулювання, причому, ступінь зворотного впливу людини на середовище може бути різним і пов'язаним як з пасивними формами відповіді, наприклад реакцією уникнення або обмеження ареалу перебування, так і з активними формами, які полягають у перетворенні середовища за допомогою різних технічних засобів. Інший тип адаптаційних реакцій спрямований на зміну форм реагування людини як біологічної структури. Ці зміни можуть бути як кількісними – посилення або послаблення інтенсивності будь-якої фізіологічної функції або групи функцій, так і можуть мати певний якісний характер, щоправда виражений в значно меншій мірі, аніж у попередньому випадку. Зрештою, вельми важливим є ще один тип реакцій пристосування, який передбачає обов'язкову зміну структури гомеостатичного регулювання, що зумовлює можливість значного розширення ступеня фізіологічно допустимих зрушень констант, котрі підлягають регулюванню в той чи в інший бік. Саме цей тип і розглядається як власне адаптаційний процес [295, 297].

Разом з тим вивчення достатньо численних та різноманітних форм взаємодії у системі “людина-середовище”, що пов'язані з впливом як природних, так і антропогенних, насамперед, інформаційних факторів, надає підставу

стверджувати, що такі реакції, як реакції адаптації та реакції звикання, за своєю суттю, не є різко протилежними процесами. Швидше це лише різні стадії єдиного процесу, в якому спочатку домінують реакції звикання як більш простий тип реагування, і лише в ході процесу оптимізації реакції, коли механізми звикання вже не можуть повністю забезпечити досягнення цілей діяльності, котрі поставлені, на перший план виходять реакції адаптації.

Важливо підкреслити і те, що ці процеси настільки тісно пов'язані між собою, що у багатьох випадках спостерігається тісне сплетіння всіх указаних типів реагування, які разом і складають системну відповідь організму. Таку складну комплексну реакцію організму характеризують загальні закономірності, котрі і прийнято визначати як компоненти адаптаційного процесу, пов'язані і з загальними структурними особливостями реакції, і з її динамікою, тобто особливостями поточного функціонального стану організму [282, 287].

Слід відзначити, що адаптаційний процес є детермінованою реакцією, а окремі взаємозв'язані детермінуючі подразники характеризуються наявністю певних особливостей. Першою з них вважають положення про комплексний характер адаптаційного процесу, який включає у свою структуру як природний, так і технологічний компоненти, що знаходяться у складних динамічних умовах взаємодії та взаємозалежності, і визначають екологічну характеристику середовища. Отже, процес адаптації являє собою цілеспрямований пошук екологічної рівноваги.

Друга особливість детермінант адаптаційного процесу пов'язана з тим, що на людину впливає не лише комплекс природних чинників, але й соціальних, зумовлених, насамперед особливостями виробничих чинників та типом професійної діяльності. В таких умовах доволі часто складається ситуація, коли адаптація до одного з природних факторів призводить до погіршення ефективності виконання трудової діяльності. Ступінь співвідношень між адаптаційними механізмами у відповідь на вплив як природних чинників, так і факторів соціальної діяльності є конкретним у кожній конкретній ситуації. В тому випадку, коли вимоги до механізмів адаптації співпадають, виникає явище

“перенесення” адаптації, що використовується у практичній діяльності з метою забезпечення цілеспрямованої попередньої адаптації. Однак достатньо часто спостерігається наявність суттєвих протиріч між перебігом екологічної адаптації та ходом адаптації до діяльності, що виконується, яке утворює дуже складну ситуацію, коли людина здійснює свою діяльність лише завдяки надмірному вольовому зусиллю, а інколи виконання нею певної роботи у потрібному об’ємі виявляється зовсім неможливим [288-290].

Третьою особливістю детермінант адаптаційного процесу є вплив на ступінь його вираження внутрішніх умов виконання діяльності, тобто власне стану фізіологічних процесів, які забезпечують адаптацію, і. отже, пристосування організму до підвищених фізичних, енергетичних та психоемоційних навантажень [282].

Прийнято розрізняти видову та індивідуальну адаптацію. Видову адаптацію ще називають популяційною і тому її характерними рисами є еволюційна зумовленість та повсюдне поширення. Індивідуальна адаптація розвивається протягом усього життя, при цьому в організмі формується висока стійкість до впливу певного чинника навколишнього середовища, що була раніше відсутня та надає йому змогу жити в умовах, котрі суттєво змінилися [283, 284, 285]. Механізм індивідуальної адаптації полягає, передусім, в тому, що у відповідь на вплив чинників, які діють та мають надзвичайний характер, порушується гомеостаз та активуються системи, відповідальні за адаптацію саме до впливу цих чинників. Гіперфункція системи, що домінує у цій ситуації, опосередковано, через генетичний апарат, стимулює процес утворення певних біохімічних структур, формуючи таким чином певний структурний слід та забезпечуючи довготривалу адаптацію. Після уповільнення або припинення впливу чинника, що зумовлює адаптацію, інтенсивність перебігу цих біохімічних процесів суттєво знижується та виникають дезадаптаційні реакції. Необхідно підкреслити, що впродовж життя організм стикається з дією багатьох чинників, що зумовлюють як адаптацію, так і дезадаптацію.

У процесі пристосування організму до впливу зовнішніх умов, як правило,

розрізняють декілька стадій, а саме: термінову стадію, яка охоплює періоди стресових реакцій, порушення гомеостазу та виникнення гіперфункції системи, що є безпосередньо відповідальною за пристосування до певного чинника, стадію формування довготривалої адаптації, що зумовлює збільшення потужності системи, яка домінує, стадію довготривалої адаптації, яка сформована, тобто стадії, коли системи саморегуляції гомеостазу функціонують на новому рівні, а також стадію виснаження, яке може виникнути внаслідок надмірної гіпертрофії системи, що домінує.

Натомість Г. Сельє виділяє три основні фази розвитку адаптації: фазу тривоги, головним змістом якої є мобілізація функціональних резервів організму, що зумовлює появу певного напруження гуморально-гормональних систем організму, фазу резистентності, тобто підвищення рівня стійкості організму до впливу чинника, що пошкоджує, та фазу виснаження, яка пов'язана зі зниженням функціональних можливостей організму і, отже, ступеня протистояння патогенному впливу факторів середовища, котрі продовжують діяти.

Загалом розвиток адаптаційного процесу залежить не лише від специфіки дії чинників навколишнього середовища та характеру подразників, що впливають, але й від індивідуальної реактивності організму, яка, в першу чергу, визначає ступінь швидкості перебігу адаптаційного процесу. Дійсно, ступінь адаптації може бути різним. В умовах повної адаптації забезпечується достатньо широкий діапазон повсякденної діяльності, в умовах неповної – функціональна активність знижується до можливості підтримувати лише перебіг першочергових життєво-необхідних процесів.

Однак до цього часу в медичній науці не сформульовані критерії кількісної оцінки адаптаційних можливостей організму до існування в умовах середовища, що постійно змінюються. У кожного виду організмів, у кожного окремого організму діапазон цих можливостей надто варіабельний, такий, що залежить як від видової та індивідуальної чутливості до впливу певного чинника, так і від його внутрішніх особливостей.

Головним критерієм адаптації у широкому розумінні цього слова слід вважати збереження, незважаючи на продовження впливу чинника, до якого сформувалася адаптація, гомеостазу. Проте слід відзначити, що в кожному конкретному випадку він є специфічним у відношенні до агенту, що діє, а також той факт, що для його адекватного визначення потрібно виявити, передусім, ті показники гомеостазу, які в найбільшій мірі змінюються, і вже за характером їх динамічних зрушень судити про ступінь адаптації. Якщо рівні впливу чинників навколишнього середовища виходять за межі адаптаційних можливостей організму і адаптаційний процес поступово або миттєво переходить у четверту стадію – стадію виснаження, вмикаються додаткові механізми захисту. Ці механізми називають механізмами компенсації, а їх головна мета полягає у протидії виникненню та прогресуванню патологічного процесу.

Таким чином, якщо адаптація забезпечує гомеостаз, в умовах здоров'я, то компенсація являє собою боротьбу організму за гомеостаз у змінених умовах, тобто в умовах хвороби.

Отже, реакції організму у відповідь на зміни у стані навколишнього середовища в залежності від ступеня цих змін необхідно вважати якісно відмінними та такими, що коливаються у достатньо широких межах – від фізіологічно оптимальних до патологічних. Тому провідними у цьому плані завданнями медичної науки в цілому та гігієнічної зокрема є розроблення методів підвищення неспецифічної та специфічної резистентності організму, його адаптаційних можливостей, а також обґрунтування засобів, що суттєво підсилюють компенсаторні можливості організму до впливу чинників середовища, які пошкоджують і, отже, виходять за межі адаптаційних можливостей організму.

В процесі підтримування адекватних співвідношень у системі “людина-середовище”, в ході якого можуть видозмінюватися і внутрішній стан людини, і параметри середовища, вирішальну роль, безумовно, відіграють такі різновиди адаптації, як психічна, психофізіологічна та соціально-психологічна адаптація. [294, 295].

Психічну адаптацію визначають як процес установалення оптимального співвідношення особистості та навколишнього середовища в ході виконання діяльності, що притаманна людині та дозволяє індивідууму задовольнити актуальні потреби і реалізувати пов'язані з ними соціально- та професійно-значущі цілі та задачі, природно, при збереженні високого рівня психічного та соматичного здоров'я. Доцільно психічну адаптацію розцінювати і як процес, в результаті якого реакція організму у відповідь на зміни середовища відбувається з використанням раніше набутого досвіду таким чином, що здійснюється мотиваційно зумовлена її диференціація: зміни, які сприяють реалізації необхідної мети посилюються, а зайві, тобто ті, які заважають – послаблюються. Напруження адаптаційного процесу може змінюватися і в залежності від співвідношення індивідуальних особливостей та вимог середовища, динаміки ситуацій, що впливають на рівень вимог до індивідууму, а також на ступінь обмежень, які накладаються середовищем на його поведінку.

Психофізіологічна адаптація, насамперед, пов'язана із забезпеченням оптимальної організації психофізіологічних співвідношень і, таким чином, збереженням соматичного здоров'я. Дійсно, особливості функціонування фізіологічних систем, які мають важливе адаптаційне значення, в умовах виражених змін в системі “людина-середовище” у багатьох аспектах зумовлюються характером психофізіологічних співвідношень, тією роллю, що відіграють окремі психофізіологічні сукупності у системі психофізіологічних зв'язків. При цьому адаптаційне значення динаміки і фізіологічних, і психологічних параметрів може змінюватися у залежності змінюватися у залежності від їх включення в ту або іншу комплексну психофізіологічну характеристику. Причому, організація психофізіологічних співвідношень здійснюється завдяки побудові достатньо складних за змістом функціональних систем, які об'єднують взаємозалежні рівні, що мають переважно психологічні та фізіологічні механізми регулювання [294, 295].

Натомість соціально-психологічну адаптацію слід розглядати, по-перше, як процес та результат активного пристосування індивідуума до умов середовища,

що змінюються, за допомогою найрізноманітніших соціальних засобів, по-друге, як компонент дійового ставлення індивіда до світу, провідна функція якого полягає у забезпеченні стабільного рівня життєдіяльності, по-третє, як складову осмислення та розв'язання типових соціально-значущих завдань з використанням ситуативно можливих способів поведінки.

До провідних індивідуально-психологічних особливостей особистості відносять як генетично-детерміновані нейрофізіологічні, так і різнобічні глибинні особливості особистості, а саме особливості вищої нервової діяльності, характеру і темпераменту, когнітивних процесів тощо. Зрештою, здатність до саморозвитку являє собою суб'єктивну детермінанту, що закладена в кожній людині та реалізується у ході процесів самопізнання, самоусвідомлення та самореалізації. Отже, провідні складові психічного здоров'я, що тісно пов'язані між собою, складають певну ієрархічну систему: психоемоційна сфера особистості – соціально-психологічна адаптація особистості – здатність особистості до саморозвитку.

За даними сучасних наукових досліджень [283, 284, 288-291, 295-297], навчальний процес у різнопрофільних закладах вищої освіти обумовлює наявність значного психологічного навантаження, що пов'язане з необхідністю оволодіти значним об'ємом нових знань та практичних навичок, потребує тривалої розумової діяльності, яка має достатньо велику складність та інтенсивність і, отже, висуває у число пріоритетних проблем завдання щодо вивчення поширення явищ втоми, астенизації нервової системи, а також розвитку численних та різноманітних психосоматичних захворювань серед молоді, яка навчається.

Отже, результати оцінки гігієнічних проблем психічної, психофізіологічної та соціально-психологічної адаптації людини, з одного боку, свідчать про недостатньо глибоке вивчення означених питань під час проведення наукових досліджень, в першу чергу, запобіжного характеру, з іншого, підкреслюють незаперечне значення та нагальну потребу у визначенні саме цих аспектів адаптаційного процесу в ході вивчення гігієнічних аспектів оптимізації адаптації студентів до навчальної діяльності в умовах закладів вищої освіти.

SECTION 8. THEORETICAL MEDICINE

DOI: 10.46299/ISG.2023.MONO.MED.4.8.1

8.1 Conceptual principles for reforming the quality management system of medical care in Ukraine

High-quality medical care is a service for which resources are organized in such a way as to meet the needs of those who need help as efficiently and safely as possible, to carry out prevention and treatment without unnecessary costs, in accordance with the requirements and possibilities of the modern level of scientific development.

In the recommendations of the European Regional Office of the WHO, during the formation of the quality management system of medical care, four main components should be taken into account: qualification of a doctor; optimal use of resources; risk for patients; patient satisfaction with the provided medical care.

The quality system of medical care provision is multi-component, which can be classified in two directions. The first direction: structure quality and process quality. The second direction: objective quality component (technical quality) and subjective component (patient's perception) [298].

The quality of the structure is a component of the quality of medical care that describes the conditions of its provision.

The quality of the structure is determined by two levels:

Level 1: the level of the health care institution as a whole with its material and technical base, staffing, work organization, service conditions. The conditions for providing medical care at the institution can be assessed by the medical and preventive institution itself, the health care management body, and entities paying for the provided medical services. The most complete assessment is carried out in the process of licensing and accreditation of health care institutions.

Level 2: the level of each medical worker of the institution, where the professional qualities of the doctor are evaluated. The evaluation procedure is reduced to the passing of exams and credits after completion of the appropriate form of postgraduate training, as well as certification of medical personnel [299].

The quality of technology is a component of the quality of medical care that describes the process of providing medical care. The quality of technology determines the algorithm of providing medical care from the moment of diagnosis to the end of treatment and characterizes the optimal complex of medical and diagnostic measures for a specific patient. At the same time, it is assumed that the volume of performed manipulations should be neither less nor more than optimal, and the sequence of their execution is strictly observed. If more funds were spent on the treatment of the patient than necessary, such assistance will not be of high quality, even if good treatment results are achieved.

The quality of the technology is evaluated only on one level - in relation to a specific patient, taking into account the clinical diagnosis, types of accompanying pathology, the age of the patient and other biological factors.

One of the parameters characterizing the quality of technology can be the presence or absence of medical errors.

The quality of the result is a component of the quality of medical care that describes the result of the provision of medical care (the ratio of the actually achieved results to the planned ones).

Depending on the evaluated object, planned results mean: dynamics of a specific patient's health; the results of treatment of all patients in a medical and preventive institution for the reporting period; the state of health of the population of the territory.

Therefore, the quality of the result can be evaluated on three levels:

Level 1 – the level of a specific patient. It is estimated to what extent the achieved results of the treatment of this patient are close to the possible results of his treatment, taking into account the clinical diagnosis, age, etc.

Level 2 – the level of all patients who visited a health care facility for any period (usually a year). In the practice of medical institutions, many aspects are used that characterize the quality of the treatment result. A special place among them is occupied by: mortality, postoperative mortality, frequency of postoperative complications.

Level 3 – the level of medical care for the population. This level of assessment of the quality of the result is characterized by indicators of population health (morbidity, mortality, infant mortality, birth rate, etc.).

In many European countries, the concept of the quality of medical services is considered as a set of the following indicators: efficiency; economy; adequacy.

Efficiency is understood as the ratio of the actually obtained result to the result that could be obtained under ideal conditions [299].

Economy is understood as the ratio of real costs to the standard cost.

The criterion of adequacy is the ratio between the provided medical care and the medical care that the patient needs. Such a criterion consists of several concepts:

1. The scientific and technical level of using modern medical knowledge and technologies in the medical and diagnostic process.

2. Timeliness - the ratio between the time of providing medical care and the time of the need for a certain service before the provision of a medical service and the need, if the system were to work under ideal conditions.

3. Availability of medical care – the ratio between the number of people who received medical care and the number of people who needed medical care.

4. Sufficiency - the minimum consumer basket of medical services, sufficient for high-quality and adequate medical care, which does not reduce its effectiveness.

The World Health Organization (2004) proposed the following areas of quality management [300]:

1. Policy: strategy, vision and government involvement in quality improvement.

2. Organization: effective mechanisms for the implementation of national policy within the authorities at all levels with defined tasks and functions of the health care system.

3. Methodology: provision of effective methodical approaches to quality improvement, its continuous development at the state and local levels, taking into account national and international experience, scientific evidence.

4. Resources: responsibility for resourcing the quality program, which will primarily ensure the optimal level of knowledge, skills and information necessary for quality improvement.

Therefore, the creation of a quality system of medical care has the following aspects:

- political, related to the determination of priorities and decision-making in the field of regulatory and legal regulation, resource provision and implementation of public administration;
- social, related to meeting the expectations of the population and aspirations of medical workers;
- organizational, related to the improvement of management in medical institutions, development of quality systems, standardization, metrological support.

The main program document aimed at reforming the process of managing the quality of medical care in Ukraine is the "Concept of managing the quality of medical care in the field of health care in Ukraine" [301].

The main directions of reforming the management of the quality of medical care in Ukraine are presented in Fig. 1.

One of the main directions of improving the quality of medical care is the implementation of measures to ensure the availability of medical care. Quality of medical care - providing medical care and carrying out other measures regarding the organization of the provision of medical care by health care institutions in accordance with standards in the field of health care.

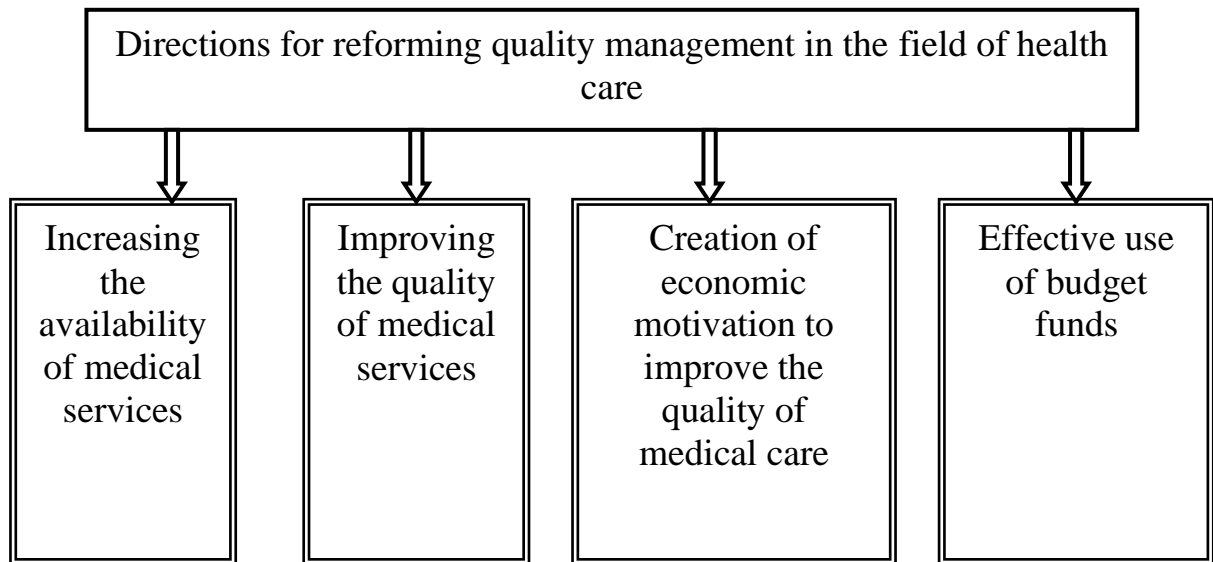


Fig. 1. Directions of reforming the quality management system in the field of health care

Availability of medical care is a real possibility for the population to receive necessary medical care, regardless of social status, level of wealth and place of residence. The main measures to increase the availability of medical care are presented in Fig. 2.

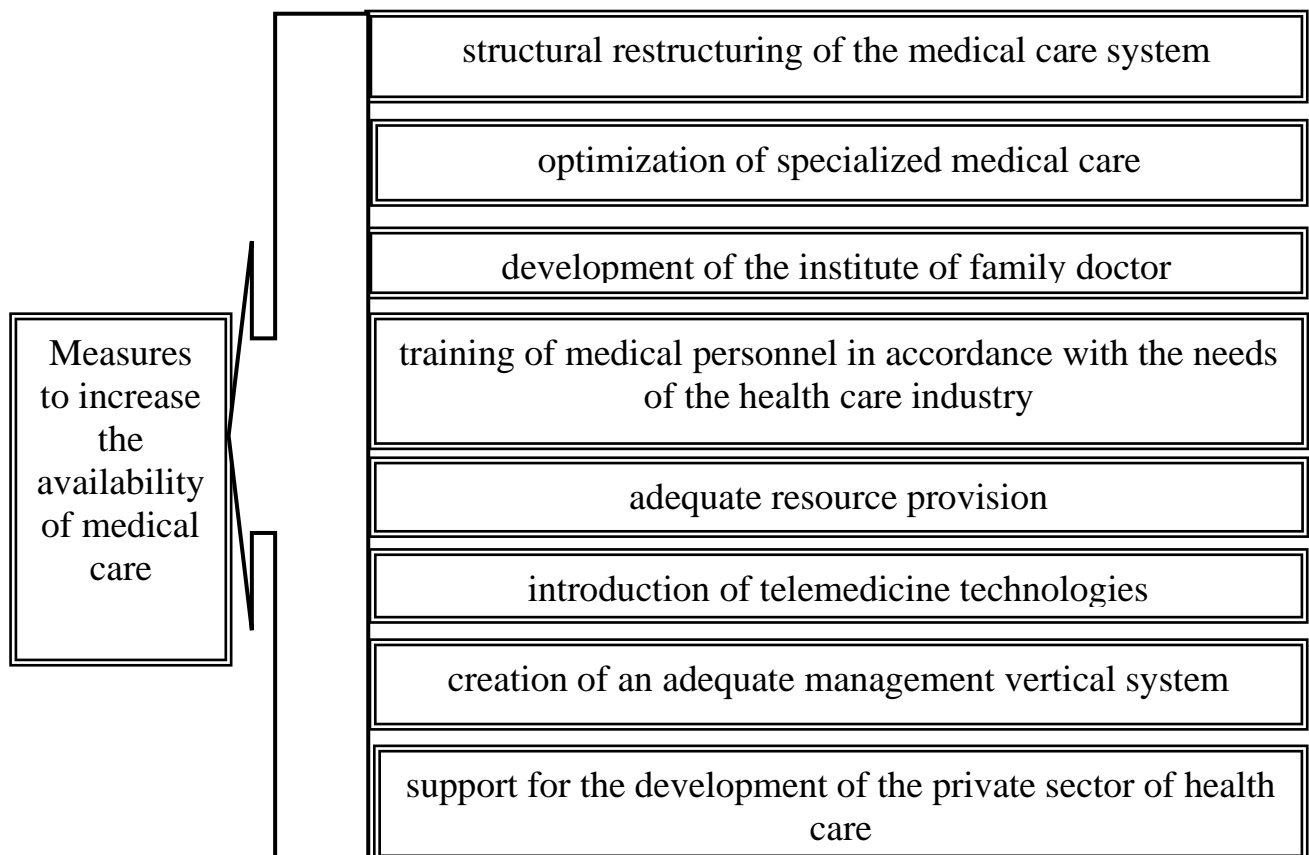


Fig. 2 Measures to increase the availability of medical care

Analysis of scientific publications devoted to quality management of medical institutions allows us to identify six main factors of quality management. Namely: organizational culture, design, quality leadership, physician participation, quality structure and technical competence [302]. Organizational culture referred to as bureaucracy type, cultural type, degree of employee empowerment [303-304], and design factors referred to as strategic approach [304], size and ownership, customer focus, and problem solving paradigm [302,304].

Measures to improve the quality of medical services should include the following elements: implementation of a contractual method of payment for medical care provided; improvement of material and technical support of treatment and prevention institutions; implementation of a system of work quality indicators; improvement of licensing and accreditation criteria; introduction of innovative technologies for providing medical care; creation of a management accounting system; introduction of information technologies for the formation of databases and processing of clinical, medical-statistical and economic information [299,305].

All component qualities are interconnected and influence each other. With a low level of quality of the structure, it is quite difficult to ensure the appropriate level of technology quality. Violation of diagnostic and treatment technology often leads to unfavorable treatment results. A high level of structure quality is only a potential, but not always realized opportunity to have a high level of technology and result quality. Such interdependence is defined as the "principle of negativity".

The mechanism for ensuring the quality of medical care unites components that ensure the quality of medical care and service to patients of health care institutions, the quality of goods and equipment.

The mechanisms for managing the quality of medical care include: standardization; accreditation; licensing; certification.

The purpose of health care standardization is to increase the quality of preventive and curative and diagnostic measures, to solve the problems of preserving and improving the health of the population.

The Ministry of Health of Ukraine has developed the Industry Standardization Program for medical care for the period until 2020, which defines the main objects and principles of standardization [306].

Objects of standardization in health care: organizational technologies; medical services; medical technologies (technologies of performing medical services); technical provision of medical services; quality (effectiveness) of medical services; staff qualification; medical supply; accounting and reporting documentation; Information Technology; economic aspects in medicine; sanitary regime requirements.

The industry standardization program in health care requires the development of the following groups of documents:

GROUP 1 - General provisions;

GROUP 2 - Requirements for organizational technologies in health care;

GROUP 3 - Requirements for technical equipment of healthcare institutions;

GROUP 4 - Personnel requirements;

GROUP 5 - Requirements for medical supplies;

GROUP 6 - Sanitary and hygienic control methods;

GROUP 7 - Requirements for medical equipment and medical products;

GROUP 8 - Requirements for dietary nutrition;

GROUP 9 - Classification and systematization of types of medical care and medical services;

GROUP 10 - Requirements for the evaluation of the treatment-diagnostic and prophylactic capabilities of medical institutions and treatment-prophylactic institutions;

GROUP 11 - Requirements for the provision of medical assistance and medical services;

GROUP 12 - Requirements for the prevention of diseases, protection of public health from factors that prevent the protection of reproductive health, and provision of medical assistance;

GROUP 13 - Requirements for the quality of medical services;

GROUP 14 - Requirements for economic indicators in health care;

GROUP 15 - Requirements for documentation in health care;

GROUP 16 - Requirements for information provision or use of information technologies.

The specified groups of requirements cover and directly affect various aspects of the organization of medical care. They are not final in the system of standardization in health care and can be supplemented as necessary with new groups.

The standardization system is developed on the basis of the general classification structure of standardization objects, contains a set of documents united by common classification features and functional purpose: clinical recommendations; standards; clinical protocols; drug formularies; classifiers ; regulations. The documents that will be used in the standards of the health care system will have a national level.

The presence of an accreditation certificate in a health care institution determines its professional level and should be the basis for concluding an agreement with an insurance company in the future.

In many countries of the world, accreditation is carried out by special commissions, which invite for this purpose well-known state experts in one or another field of activity of medical and preventive institutions. Employees of the accreditation organization and invited experts work directly with the materials of medical and preventive institutions according to specially developed programs both during the period of preparation for accreditation and during its implementation. In the future, the results of the evaluations of all experts are summarized and a conclusion is made about the compliance of this medical and preventive institution with the current standards [307].

A fundamental aspect of the success of the entire accreditation procedure is the standardization of methodological approaches to the evaluation of various medical and preventive facilities, for which interested parties contribute to the development of general, unified standards and performance criteria that guarantee high quality medical care. All health care institutions are subject to accreditation (regardless of the form of ownership).

In Ukraine, the accreditation of health care institutions is carried out in accordance with the "Standards of accreditation of health care institutions", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.14.2011 No. 142 [308].

Accreditation standards for health care facilities are requirements for the process, conditions and results of health care in a health care facility. Based on the Standards of Accreditation of Health Care Institutions, an examination of the institution's compliance with the established criteria is carried out by assessing the achievement of standards for each item/ sub item, which is carried out on a point basis. Standards that correspond to the institution's profile and the type of medical and preventive care provided by the institution are subject to evaluation.

The results of the assessment are included in the expert opinion on the institution's compliance with accreditation standards.

The institution's lack of a license for medical practice and a certificate of attestation of clinical-diagnostic and other measuring laboratories (if they exist in the structure of the institution) makes it impossible to carry out an examination of the institution's compliance with the established Criteria and its further accreditation.

Examination of the compliance of a health care institution is carried out on the basis of criteria - indicators that are calculated as a percentage as a ratio of the amount collected by the institution to the maximum possible number of points during the assessment of the achievement of standards. According to the selected percentage criterion, the relevant accreditation commission makes a decision on the qualification category of the institution (second, first, higher) or on its rejection.

The reason for refusing the state accreditation of a health care institution is its failure to reach the level of the safety index (the minimum level of the state accreditation criterion, which determines the possibility of further activity of the institution), which is 69% of the criterion inclusively.

Extraordinary accreditation can be carried out at the initiative of a medical institution in order to increase the category, but not earlier than one year after the previous accreditation. Accreditation of an institution that was denied accreditation is carried out in the same manner [299, 309].

A component of the quality management system can be considered clinical audit. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) published the paper *Principles for Best Practice in Clinical Audit* [310] which defines clinical audit as "a quality improvement process that seeks to improve patient care and outcomes through systematic review of care against explicit criteria and the implementation of change. Aspects of the structure, processes, and outcomes of care are selected and systematically evaluated against explicit criteria. Where indicated, changes are implemented at an individual, team, or service level and further monitoring is used to confirm improvement in healthcare delivery."

The main principle of the entire clinical audit process is that it should lead to the improvement of clinical practice with improved patient outcomes. It carries out a systematic critical review of the quality of clinical practice by a multidisciplinary team. With the help of a clinical audit, it is possible to track the processes of diagnosis, treatment and care of patients, the resources used and the impact of care on the outcome and quality of life of the patient.

The audit compares actual practice with standards of medical practice. As a result of this comparison, any deficiencies in existing practice can be identified and eliminated.

Clinical audit is a quality improvement process that aims to improve patient care and outcomes through:

- systematic review of care against detailed criteria derived from guidelines or clinical standards bulletins;
- implementing changes where assistance or results do not meet the expected level of re-auditing to ensure support for the changes.

Clinical audit aims to improve the processes and outcomes of patient care by systematically reviewing components of care against defined criteria and implementing changes where care or outcomes fall short of expectations. The component structures of the process and result of medical care are selected and systematically evaluated. Necessary changes are implemented at the individual, team, or institutional levels of health care delivery [311].

The legislation of Ukraine provides for monitoring the implementation of state social standards in the field of health care. Monitoring is a purposeful activity to study the state of implementation of state social standards and their financial support. Monitoring as a type of management action includes a set of measures: study of the functioning of management facilities (health care facilities) by individual types of activity; implementation of state social standards; prevention of deviations from the expected results—the scope of fulfilling the requirements of social standards by the health care institutions of the republic [307].

The purpose of monitoring the quality of medical care is to ensure the rights of patients to receive medical care in the required amount and of the appropriate quality through the optimal use of personnel and material and technical resources of health care, the use of advanced medical technologies.

The object of control is medical care (a complex of preventive, therapeutic, diagnostic and rehabilitation measures that were carried out according to a certain technology and with the aim of achieving specific results).

Quality control of medical care is ensured by a combination of its two forms: external and internal control.

External control of the quality of medical care is control of compliance with state requirements for the quality of medical care.

Current external control is a control aimed at determining the degree of conformity of activities and specific results the work of health care institutions in accordance with the state requirements of medical standards, regulations and clinical protocols of medical care.

External control of the quality of medical care is carried out by: scheduled and unscheduled inspections of compliance with licensing conditions for medical practice; expert assessment of compliance with the criteria for state accreditation of health care institutions; attestations of doctors and junior medical specialists.

REFERENCES

1. Сагдєєва О.А., Крусір Г.В. та ін. Оцінка рівня екологічної небезпеки звалищ твердих муніципальних відходів // Екологічна безпека. 2018. № 1. С. 75-83.
2. Wójcik W. et al. Mechatronic Systems I. Applications in Transport, Logistics, Diagnostics and Control. Taylor & Francis Group. London, New York, 2021. 306 p.
3. Wójcik W. et al. Biomass as Raw Material for the Production of Biofuels and Chemicals. Routledge, 2021. 240 p.
4. Boiko T. et al. Theoretical foundations of engineering. Tasks and problems. Vol. 3. International Science Group. 2021. 485 p.
5. Hnes L., Kunytskyi S., Medvid. S. Theoretical aspects of modern engineering. International Science Group. 2020. 356 p.
6. Березюк О.В. та ін. Динаміка поширеності методів поводження з твердими побутовими відходами в ЄС // Вісник ВПІ. 2020. № 1. С. 104-109.
7. Березюк О.В., Климчук І.М., Васенко Т.Б., Горбатюк С.М. Залежність рівня бактеріологічного забруднення ґрунтів від відстані до полігону твердих побутових відходів // Наукові праці ВНТУ. 2021. № 2. 6 с.
8. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Функціональна морфологія головного мозку при атеросклерозі в експерименті та під впливом вінпоцетину // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т. 9. № 3. С. 100-113.
9. Чорна В.В., Хлєстова С.С., Гуменюк Н.І. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. Т. 24, № 1. С. 158-164.
10. Горбатюк С.М. та ін. Лігногумат натрію як модифікатор мутагенних ефектів мітоміцину С // Матер. І Міжнар. наук.-практ. конф. "Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів", 30-31 березня 2017. Харків: Національний фармацевтичний університет, 2017. Т. 2. С. 97.
11. Alieva M. et al. Conceptual options for the development and improvement of medical science and psychology. International Science Group. 2023. 117 p.
12. Khrebtii H. et al. Innovative ways of improving medicine, psychology and biology: collective monograph. Boston: Primedia eLaunch, 2023. 305 p.
13. Березюк О.В., Горбатюк С.М., Березюк Л.Л. Моделювання динаміки санітарно-бактеріологічного складу твердих побутових відходів під час літнього компостування // Вісник ВПІ. 2013. № 4. С. 17-20.
14. Березюк О.В. Моделювання ефективності видобування звалищного газу для розробки обладнання та стратегії поводження з твердими побутовими відходами // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2013. № 6. С. 21-24.

15. Березюк О.В. Виявлення параметрів впливу на питомий об'єм видобування звалищного газу // Вісник ВПІ. 2012. № 3. С. 20-23.
16. Березюк О.В. Моделювання поширеності способів утилізації звалищного газу для розробки обладнання та стратегії поводження з твердими побутовими відходами // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2014. № 5. С. 65-68.
17. Березюк О.В. Розробка математичної моделі прогнозування питомого потенціалу звалищного газу // Вісник ВПІ. 2013. № 2. С. 39-42.
18. Березюк О.В. Моделирование состава биогаза при анаэробном разложении твердых бытовых отходов // Автоматизированные технологии и производства. 2015. № 4 (10). С. 44-47.
19. Bereziuk O., Lemeshev M., Cherepakha A. Ukrainian prospects for landfill gas production at landfills // Theoretical aspects of modern engineering. 2020. P. 58-65.
20. Березюк О.В., Краєвський В.О. Світові тенденції збільшення кількості біогазових установок на полігонах твердих побутових відходів // Наукові праці Вінницького національного технічного університету. 2021. № 1. 5 с.
21. Попович В. В. Екологічна небезпека фільтрату сміттєзвалищ // Матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. «Екологічна безпека як основа сталого розвитку суспільства. Європейський досвід і перспективи», Львів, 2015. С. 165-166.
22. Березюк О.В. Удосконалення математичної моделі концентрацій забруднювальних речовин у фільтраті полігонів твердих побутових відходів // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2016. № 4. С. 28-31.
23. Воронкова Т.В., Чудинов С.Ю. Система управління образованием фильтрата полигонов ТБО // Твердые бытовые отходы. 2013. № 8. С. 36-40.
24. Berezyuk O.V., Savulyak V.I. Dynamics of hydraulic drive of hanging sweeping equipment of dust-cart with extended functional possibilities // TEHNOMUS. 2015. No 22. P. 345-351.
25. Berezyuk O., Savulyak V. Approximated mathematical model of hydraulic drive of container upturning during loading of solid domestic wastes into a dustcart // Technical Sciences. 2017. No 20 (3). P. 259-273.
26. Березюк О.В. Експериментальне дослідження процесів зневоднення твердих побутових відходів шнековим пресом // Вісник ВПІ. 2018. № 5. С. 18-24.
27. Кабінет Міністрів України. Постанова № 265 “Про затвердження Програми поводження з твердими побутовими відходами”. 4 березня 2004. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/265-2004-%D0%BF>
28. Березюк О.В. Математичне моделювання прогнозування об'ємів утворення твердих побутових відходів та площ полігонів і сміттєзвалищ в Україні // Сучасні технології, матеріали і конструкції у будівництві. 2009. № 2. С. 88-91.

29. Попович В.В. та ін. Ефективність експлуатації сміттєвозів у середовищі "місто-сміттєзвалище" // Науковий вісник НЛТУ. 2017. Т. 27, № 10. С. 111-116.
30. Березюк О.В. Науково-технічні основи проектування приводів робочих органів машин для збирання та первинної переробки твердих побутових відходів: автореф. дис. д-ра техн. наук., Хмельницький, 2021. 46 с.
31. Гринчишин Н.М., Лозовицька Т.М. Вплив важких металів на мікробіоценоз дерново-слабопідзолистого ґрунту // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. Т. 11, № 2(41), Ч. 4, 2009. С. 54-57.
32. Щербо А. П. Гигиенические вопросы обезвреживания бытовых отходов // Доклад на XXIII научной конференции "Хлопинские чтения", 16 января 1991 г. Л., 1990. 25 с.
33. Зомарев А.М. Санитарно-гигиенический мониторинг полигонов захоронения твердых бытовых отходов (ТБО) на этапах жизненного цикла: автореф. дисс. на соискание уч. степени докт. мед. наук. Пермь, 2010. 50 с.
34. Березюк О.В., Березюк Л.Л. Моделювання витрат на анаеробне розкладання твердих побутових відходів // Вісник ВПІ. 2015. № 3. С. 57-60.
35. Березюк О.В., Березюк Л.Л. Возможность использования удобрений, полученных компостированием твердых бытовых отходов // Стратегия научно-технологического развития сельского хозяйства и природопользования: взгляд в будущее: сборник матер. междунар. науч.-практ. конф., 15-16 февраля 2017 г. Екатеринбург: Уральский ГАУ, 2017. Т. 2. С. 16-19.
36. Березюк О.В., Березюк Л.Л. Моделювання поширеності компостування як методу поводження з твердими побутовими відходами // Вісник Вінницького політехнічного інституту. 2016. № 1. С. 33-38.
37. Deportes I. et al. Microbial disinfection capacity of municipal solid waste (MSW) composting // Journal of Applied Microbiology. 1998. No 85. P. 238-246.
38. Лехмус О.О. Методи та технології переробки побутових і суднових відходів. Миколаїв: НУК, 2004 48 с.
39. Березюк О.В., Горбатюк С.М., Березюк Л.Л. Регресійна залежність активності біологічних процесів у твердих побутових відходах від ступеня їхнього ущільнення з часом // Наукові праці ВНТУ. 2020. № 2. 5 с.
40. Березюк О.В., Горбатюк С.М., Березюк Л.Л. Залежність поширеності хвороб від відстані між населеним пунктом і полігоном твердих побутових відходів // Наукові праці ВНТУ. 2020. № 4. 6 с.
41. Березюк О.В., Березюк Л.Л. Побудова моделей залежності концентрацій сапрофітних бактерій у ґрунті від відстані до полігону захоронення твердих побутових відходів // Вісник ВПІ. 2017. № 1. С. 36-39.

42. Макаренко Н.А. Вплив полігонів твердих побутових відходів на прилеглі сільські території // Таврійський науковий вісник. 2015. № 93. С. 227-233.
43. Березюк О.В. Комп'ютерна програма "Регресійний аналіз" ("RegAnaliz") // Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 49486. К.: Державна служба інтелектуальної власності України. Дата реєстрації: 03.06.2013.
44. Березюк О.В. Определение регрессии коэффициента уплотнения твердых бытовых отходов от высоты полигона на основе компьютерной программы "RegAnaliz" // Автоматизированные технологии и производства. 2015. № 2 (8). С. 43-45.
45. Березюк О.В. Встановлення регресій параметрів захоронення відходів та потреби в ущільнювальних машинах на основі комп'ютерної програми "RegAnaliz" // Вісник ВПІ. 2014. № 1. С. 40-45.
46. Березюк О.В., Хлестова С.С., Гринчак Н.М., Горбатюк С.М. Залежність рівня мікробіологічного забруднення загальними коліформами ґрунтових вод від відстані до полігону твердих побутових відходів // Наукові праці Вінницького національного технічного університету. 2021. № 3. 7 с.
47. Березюк О.В., Хлестова С.С., Климчук І.М., Березюк Л.Л. Вплив наближення до полігону твердих побутових відходів на рівень мікробіологічного забруднення ґрунтових вод за загальним мікробним числом // Наукові праці ВНТУ. 2023. № 1. 7 с.
48. Ma J., Bao Y.P., Wang R.J., Su M.F., Liu M.X., Li J.Q., Degenhardt L., Farrell M., Blow F.C., Ilgen M., Shi J., Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019 Dec; 24(12):1868-1883. DOI: 10.1038/s41380-018-0094-5.
49. Kely E., Hulse G., Joyce D., Preen D.B. Impact of Pharmacological Treatments for Opioid Use Disorder on Mortality. *CNS Drugs*. 2020 Jun; 34(6):629-642. DOI: 10.1007/s40263-020-00719-3.
50. Wilson N., Kariisa M., Seth P., Smith H. 4th, Davis N.L. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 20; 69(11):290-297. DOI: 10.15585/mmwr.mm6911a4.
51. Babakhanian M., Zarghami M., Alipour A., Khosravi A., Hashemi-Nazari S.S., Saberi M., Ghadirzadeh M.R. An Estimation of Drug-Related Deaths in Iran, Using the Capture-Recapture Method (2014-2016). *Addict Health*. 2020 Apr; 12(2):87-97. DOI: 10.22122/ahj.v12i2.266.
52. Fountain J.S., Reith D.M., Tomlin A.M., Smith A.J., Tilyard M.W. Deaths by poisoning in New Zealand, 2008-2013. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Nov; 57(11):1087-1094. DOI: 10.1080/15563650.2019.1582777.

53. Andryushchenko V.V., Kurdil N.V., Kalysh M.M., Struk V.F., Padalka V.M. Rationale for measures of intensive therapy and extracorporeal detoxification in combined methadone poisoning. *Emergency medicine*. Volume 16. No. 6. 2020. P. 60 - 68. DOI: <https://DOI.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216510>.
54. Kurdil N.V. Peculiarities of combined poisoning with "street" methadone /V.V. Andryushchenko, M.M. Kalish, N.V. Kurdil // *Medicine of urgent conditions*. - 2018. - 1(88). P. 136-141. DOI: <http://dx.DOI.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981>.
55. State Statistics Service of Ukraine. Official site. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
56. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Official site. URL: <https://www.emcdda.europa.eu/>
57. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Official site. URL: <https://moz.gov.ua/article/statistic/centr-medichnoi-statistiki-moz-ukraini>.
58. Order of the Ministry of Health of Ukraine "On Amendments to the Procedure for Dispensing Medicines and Medical Devices from Pharmacies and Their Structural Units" dated January 15, 2018 No. 65. Electronic resource. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0150-18#Text>
59. Order of the Ministry of Health of Ukraine "On Amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 16, 2014 No. 398" dated October 8, 2018 No. 1833. Electronic resource. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1500-18#Text>
60. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:205–13. DOI: 10.3109/15563659809028940.
61. Braiberg G, Alam F. Poison severity score: does it add up? *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:725–6. DOI: 10.1007/s13181-017-0609-5.
62. Cairns R, Buckley NA. The Poisoning Severity Score: If It Did Not Exist, We Would Have To Invent It. *J Med Toxicol*. 2017 Jun;13(2):131-134. DOI: 10.1007/s13181-017-0614-8. Epub 2017 May 17.
63. Andryushchenko V.V., Kalish M.M., Kurdil N.V. Features of combined poisoning with "street" methadone. *Emergency medicine*. 2018;1(88):136–141. DOI:10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981.
64. Andryushchenko V.V., Kalish M.M., Kurdil N.V. The structure of complications, causes of mortality and clinical and morphological parallels in acute poisoning with methadone hydrochloride. *Emergency medicine*. 2018;2(89):104–109. DOI:10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611.
65. Morgan D. Opioid drug death investigations. *Acad. Forensic Pathol*. 2017;7:50–59. DOI:10.23907/2017.006.

66. Lee D., Delcher C., Maldonado-Molina M.M., Thogmartin J.R., Goldberger B.A. Manners of death in drug-related fatalities in Florida. *J. Forensic Sci.* 2016;61:735–742. DOI:10.1111/1556-4029.12999.
67. Davis G.G., Cadwallader A.B., Fligner C.L., Gilson T.P., Hall E.R., Harshbarger K.E., Kronstrand R., Mallak C.T., McLemore J.L., Middleberg R.A., et al. Position paper: Recommendations for the investigation, diagnosis, and certification of deaths related to opioid and other drugs. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2020;41:152–159. DOI:10.1097/PAF.0000000000000550.
68. Vaiano F., Bertol E., Mineo M., Pietrosevoli L., Rubicondo J., Supuran C.T., Carta F. Development of a New LC-MS/MS Screening Method for Detection of 120 NPS and 43 Drugs in Blood. *Separations.* 2021;8:221. DOI:10.3390/separations8110221.
69. Andryushchenko V.V., Kalish M.M., Kurdil N.V. The structure of complications, causes of mortality and clinical and morphological parallels in acute methadone hydrochloride poisoning. *Medicine of urgent conditions.* 2018. No. 2 (89). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45778>. DOI: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611.
70. Andryushchenko V.V. Etiopathogenetic factors of formation of lethal consequences in acute methadone poisoning. Materials of the ninth British-Ukrainian symposium "Acute and urgent conditions in the practice of a doctor". Kyiv, 2018. P.55–56.
71. Osborn M., Howard M, Morley S., McCarthy H. Guidelines on Autopsy Practice: Autopsy When Drugs or Poisoning May Be Involved; The Royal College of Pathologists: London, UK, 2018. URL:<https://www.aaptuk.org>
72. Skopp G. Preanalytic aspects in postmortem toxicology. *Forensic Sci. Int.* 2004, 142, 75–100.
73. Dettmeyer R.B. *Forensic Histopathology: Fundamentals and Perspectives*, 2nd ed.; Springer: Cham, Switzerland, 2018. 593 pages.
74. Рентгенодіагностика захворювань легень, плеври і середостіння. Керівництво /Р.Ю. Чурилін, І.О. Крамний, М.О. Бортний. – Харків: Рижко С.Г., 2016. – 216 с.
75. Педіатрична рентгенологія. Керівництво /Спузяк М.І., Крамний І.Є., Шармазанова О.П., Бортний М.О. та ін. – Т1. – Х.: Цифрова друкарня № 1, 2013. – 416 с.
76. Рентгеносеміотика захворювань легень (рентгенологічний атлас). Навчальний посібник для самостійної роботи /Шармазанова О.П., Шаповалова В.В., Бортний М.О., Дереш Н.В. – Х.: ФОП Бровін О.В., 2017. – 72 с.
77. Невідкладна променева діагностика захворювань органів грудної клітки, черевної порожнини та травм скелета: навчальний посібник /Шармазанова О.П., Бортний М.О., Шаповалова В.В. -Х.: ФОП Бровін О.В., 2020. – 40 с.

78. Рентгенодіагностика гострих захворювань органів дихання у дітей. Навчальний посібник /Бортний М.О., Вороньжев І.О., Крамний І.О., Чурилін Р.Ю. – Х.: Крокус, 2006. – 174 с.
79. National Heart, Lung, and Blood Institute. Chest X-Ray (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/chest-x-ray>). Accessed 5/26/2021.
80. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med. 2000 Mar 23. 342(12):868-74. [QxMD MEDLINE Link].
81. Shah K, Tran J, Schmidt L. Traumatic pneumothorax: updates in diagnosis and management in the emergency department. Emerg Med Pract. 2022 Apr 15. 25 (5, Suppl 1):1-28. [QxMD MEDLINE Link].
82. Cite this article as: Galvez C, Arenas-Jimenez J, Del Campo J, Maroto S, Sirera M, Lirio F. Diagnostic imaging pathways in the setting of acute chest wall trauma. J Vis Surg 2020;6:21.
83. Aukema TS, Beenen LF, Hietbrink F, Leenen LP. Initial assessment of chest X-ray in thoracic trauma patients: Awareness of specific injuries. World J Radiol. 2012 Feb 28;4(2):48-52. doi: 10.4329/wjr.v4.i2.48. PMID: 22423318; PMCID: PMC3304093.
84. Про порядок контролю якості медичної допомоги" Наказ МОЗ України від 28.09.2012 №752 Зареєстровано Міністерством юстиції за N 1996/22308 від 28.11.2012. - Інтернет ресурс: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120928_752.html (accessed 2 November 2023)
85. Guidelines for auditing management systems/ International Standard ISO 19011. Second edition. - 2011-11-15. // Рекомендации по проведению аудита систем менеджмента. Учебное пособие. Неофициальный перевод Бюро «Веритас» Украина. – Редакция 3. – 19.04.2013. – С.81
86. Healthcare Improvement Scotland. Clinical governance and risk management–national standards. Available from http://www.healthcareimprovementscotland.org/previous_resources/standards/clinical_governance_and_risk_m.aspx (accessed 2 November 2023)
87. Clinical audit. https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_audit (accessed 2 November 2023)
88. Criteria of best practice in clinical audit. <http://www.hqip.org.uk/criteria-of-best-practice-in-clinical-audit/> (accessed 2 November 2023)
89. Trent Accreditation Scheme https://en.wikipedia.org/wiki/Trent_Accreditation_Scheme
90. Стандарт GCP “Good Clinical Practice” , Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005. - Интернет ресурс: - <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm>

91. Macfarlane AJR. What is clinical governance?. *BJA Educ.* 2019;19(6):174-175. <https://doi:10.1016/j.bjae.2019.02.003>
92. Международный Стандарт ISO 31000. Первое издание 2009-11-15. Риск Менеджмент – Принципы и руководства, - 2009. -32 с.
93. Dattola, A., Silvestri, M., Bennardo, L., Passante, M., Scali, E., Patruno, C., & Nisticò, S. P. Role of Vitamins in Skin Health: A Systematic Review. *Current Nutrition Reports.* 2020: p1-10.
94. Wendt D (2015). "Packed full of questions: Who benefits from dietary supplements?". *Distillations Magazine.* 1 (3): 41–45. Retrieved 22 March 2018.
95. Maton, Anthea; Hopkins, Jean; McLaughlin, Charles William; Johnson, Susan; Warner, Maryanna Quon; LaHart, David; Wright, Jill D. (1993). *Human Biology and Health.* Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall.
96. Jack Challem (1997). "The Past, Present and Future of Vitamins" Archived 30 November 2005 at the Wayback Machine.
97. Anna Piro; Giuseppe Tagarelli; Paolo Lagonia; Antonio Tagarelli; Aldo Quattrone. Casimir Funk: His Discovery of the Vitamins and Their Deficiency Disorders. *Ann Nutr Metab* (2010) 57 (2): 85–88.
98. "The Nobel Prize and the Discovery of Vitamins". www.nobelprize.org. Archived from the original on 16 January 2018. Retrieved 15 February 2018.
99. "Vitamins and Minerals". National Institute on Aging. Retrieved 12 May 2020.
100. Dhany Prafitas Ekasari, Galuh Dyah Puspitasari. THE ROLE OF VITAMIN A IN SKIN. *Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic.* Vol 2, No 2 (2021).
101. Keen, Mohammad Abid; Hassan, Iffat. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal* 7(4): p 311-315, Jul–Aug 2016.
102. Reichrath J, Saternus R, Vogt T. Endocrine actions of vitamin D in skin: Relevance for photocarcinogenesis of non-melanoma skin cancer, and beyond. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 96-102.
103. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015; 6: 793-804.
104. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19: 223-235.
105. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81: 344-355.
106. Saiqing Tang, Zhen Ruan, Axue Ma, Dong Wang, Jiushe Kou. Effect of vitamin K on wound healing: A systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Frontiers in Pharmacology.* 2022.

107. Hussein AA, Darwazeh AM, Al-Jundi SH. (2017) Prevalence of oral lesions among Jordanian children. *Saudi J Oral Sci* 4:12-7. DOI: 10.4103/1658-6816.200135 Available from: <https://www.saudijos.org/text.asp?2017/4/1/12/200135>
108. Anisuzzaman M M, Khan M T I, Hasan , Adnan N, Afrin A. (2019) Prevalence of Linea Alba Buccalis in Bangladeshi Population. *Update Dental College Journal* 9(2): 17-19 DOI: <https://doi.org/10.3329/updcj.v9i2.43734>
109. Erthal A, Lourenço SV, Nico MMS (2016) Oral mucosal diseases in children-casuistics from the Department of Dermatology-University of São Paulo - Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 91(6):849–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165424>
110. Unur M, Kayhan KB, Altop MS, Metin ZB, Keskin Y (2015) The prevalence of oral mucosal lesions in children : a single center study. *Journal Istanbul University Faculty Dentistry* 49(3):29–38. DOI: 10.17096/jiufd.03460
111. Ballyram R, Wood NH, Khammissa RAG, Lemmer J, Feller L (2016) Oral diseases associated with human herpes viruses: aetiology, clinical features, diagnosis and management. *JSAD* 71(6):253–259 Available from: <https://www.ohasa.co.za/journals/2017-18-2.pdf>
112. Mozhova OM. (2015) Treatment of associated form of recurrent herpes of oral cavity in child. *Clinical observation Prevention and pediatric dentistry* 1(12):24–26 Available from: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/ptdc_2015_1_8.pdf
113. Santosh AB, Muddana K. (2020) Viral infections of oral cavity. *J Family Med Prim Care* 9:36-42 DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_807_19 Available from: <https://www.jfmprc.com/text.asp?2020/9/1/36/276782>
114. Sokumbi O, Wetter DA (2012) Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *International Journal of Dermatology* 51:889–902 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x
115. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A (2014) Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)* 62(3):205–215 DOI 10.1007/s00005-013-0261-y Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024130/pdf/5_2013_Article_261.pdf
116. Safronova L, Poltavsky O, Tsarukganova I. et al (2003) Peculiarities of oral cavity microbiocenosis in healthy children and children with chronic recurrent aphthous stomatitis. *Mikrobiologicheskii Zhurnal* 65(6):49-58 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15077549/>

117. Savychuk O, Beketova G, Zaitseva E, Shapovalova G (2019) Method of complex Treatment of Chronic Recurrent Aphthous Stomatitis. *Pediatrics. Eastern Europe* 7(1):8–16 Available from: <http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/1091/1/Method%20of%20Complex%20Treatment%20of%20Chronic.pdf>
118. Liubarets SF, Kaminskyi OV, Liubarets TF, Afanasyev DE, Shapovalova GI, Savychuk OV (2020) Oral hygiene in children with disturbance in tooth formation who were affected as a consequence of the ChNPP accident. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology* 25:478-489 Available from: http://www.radiationproblems.org.ua/25_2020/NCRM_2020_Paper_29.pdf
119. Liubarets SF, Kopylova OV, Belingio TO, Kolbasynska VM, Sechina IM, Liubarets TF (2015) State of oral cavity hygiene, sIgA level, mineral content of oral fluid, and optimization of preventive intervention in children with enamel hypoplasia and underlying comorbidity. *Problemy Radiatsiinoi Medytsyny ta Radiobiologii* 20:356-65 Available from: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/26695914/State_of_oral_cavity_hygiene,_sIgA_level,_mineral_content_of_oral_fluid,_and_optimization_of_preventive_intervention_in_children_with_enamel_hypoplasia_and_underlying_comorbidity.
120. Watanabe M, Nakatani E, Yoshikawa H, Kanno T, Nariai Y, Yoshino A et al (2017) Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterology* 17(1):92 DOI: 10.1186/s12876-017-0650-5
121. Morr Verenzuela CS, Davis MDP, Bruce AJ, Torgerson RR (2017) Burning mouth syndrome: results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose levels-experience at Mayo Clinic over a decade. *International Journal of Dermatology* 56(9):952–6 <https://doi.org/10.1111/ijd.13634>
122. Senyuk OF,, Gorovoj LF, Beketova GV, Savichuk NO, Rytik PG, Kucherov II, Prilutckaya AB, Prilutsky AI (2011) Anti-Infective Properties of the Melanin-Glucan Complex Obtained from Medicinal Tinder Bracket Mushroom, *Fomes fomentarius* (L.: Fr.) Fr. (Aphyllphoromycetidaeae). *International Journal of Medicinal Mushrooms* 13(1):7–18 DOI: 10.1615/IntJMedMushr.v13.i1.20 Available from: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,77c52f4810e4b47b,12f04c0f40e1d6da.html>
123. Kunin A, Polivka J, Moiseeva N, Golubnitschaja O (2018) “Dry mouth” and “Flammer” syndromes-neglected risks in adolescents and new concepts by predictive, preventive and personalised approach. *EPMA Journal* 9(3):307–17 <https://doi.org/10.1007/s13167-018-0145-7>
124. Bhattacharyya S, Helfgott SM (2014) Neurologic complications of systemic lupus erythematosus, sjogren syndrome, and rheumatoid arthritis. *Seminars in Neurology* 34(4):425–36 DOI: 10.1055/s-0034-1390391 Available from: <https://www.researchgate.net/>

125. Beketova GV, Savichuk NO, Savichuk AV, Senyuk OF, Gorovoj LF, Alexeenko NV, Senyuk CV (2001) Efficiency of the Mushroom Preparation Mycoton in Treatment of Chronic Lesions of the Upper Parts of the Digestive Tube. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 3(2-3):116 DOI: 10.1615/IntJMedMushr.v3.i2-3.340 Available from: <http://www.dl.begellhouse.com/ru/journals/708ae68d64b17c52,2e5fc0e3182d70db,7db4481501fea282.html>
126. Thomasini RL, Pereira FSM (2016) Impact of different types of herpesviral infections in the oral cavity. *World J Stomatol* 5(2):22–27 doi: 10.5321/wjs.v5.i2.22
127. Vidyanath S, Balan U, Ahmed S, Johns DA (2014) Role of cytology in herpetic stomatitis. *Journal of Cytology* 31(2):122–123 DOI: 10.4103/0970-9371.138697 Available from: <https://www.jcytol.org/text.asp?2014/31/2/122/138697>
128. Shirobokov VP, Voitsekhovskiy VG, Yakimenko AI (2016) Microbiological methods of diagnostics of infectious pathology and their role in teaching of medical microbiology. *Biomedical and biosocial anthropology* 26:179–182 Available from: <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/166>
129. Teresi LM, Lufkin RB, Reicher MA et al. Asymptomatic degenerative disk disease and spondylosis of the cervical spine: MR imaging. *Radiology*. 1987;164:83-88. Andreas Raabe.
130. Official website of the State Institution "The Main Military Clinical Hospital named after M.V. Kirov of the Ministry of Defense of Ukraine".
131. Degenerative Disc Disease John Shim, MD, FACS, Orthopedic SurgeonPeer-Reviewed Español (10.6.2016).
132. BBC Ukrainian. <https://www.bbc.com/ukrainian>.
133. BMJ Best Practice topic is based on the web version that was last updated: Sep 23, 2021. BMJ Best Practice topics are regularly updated, and the most recent version of the topics can be found on bestpractice.bmj.com.
134. Ukr. honey. magazine, 2009, 1 (69): 10 2(70): 51–54. <http://www.umj.com.ua/archive/70/1418.html>
135. Grunhagen, Thijs MSc; Wilde, Geoffrey BSc; Soukane, Dahbia Mokhbi BSc; Shirazi-Adl, Saeed A. PhD; Urban, Jill P.G. PhD Nutrient Supply and Intervertebral Disc Metabolism, *The Journal of Bone & Joint Surgery*: April 2006 - Volume 88 - Issue suppl_2 - p 30-35. doi: 10.2106/JBJS.E.01290
136. Bohndorf K. (1998). Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. *Eur Radiol*, 8, 103–112. Holk P. 2010

137. Bland JH 1990; [1 Bland JH 1990; 1111 Holk P. 2010; Mishalov, V. G., Cherniak, V. A., Dybkaliuk, S. V., Zorchach, V. Y., Zorenko, O. V., & Holinko, V. M. (2015). Dybkaliuk, S.V. Degenerative and Dystrophic Lesions of the Spine with Vertebral Artery Compression Syndrome. Diagnosis and Treatment. Doctor of Medical Sciences Dissertation in the specialty 14.01.21 "Traumatology and Orthopedics." Kharkiv, 2020. 466 p.
138. Hurwitz EL, Randhawa K, Yu H, Cote P, Haldeman S. The global spine care initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J.* 2018;27(Suppl 6):796-801. DOI: 10.1007/s00586-017-5432-9.
139. Smith SS 2020; Coates & Wininger, 2010; Amadou et al., 2017; Gandhi et al., 2019, Hautier et al., 2010; Gembruch et al., 2019; Benato et al., 2021. Risk Factors for Neuropathic Pain in Middle-Aged and Elderly People: A Five-Year Longitudinal Cohort in the Yakumo Study Transcriptome of femoral articular cartilage of samples from affected and non-affected animals with osteochondrosis. (2020, August 1). 21(8), 1604-1610. doi: 10.1093/pm/pnaa036. Retrieved from: PubMed
140. Iyer & Kim, 2016; Vilaça et al., 2016; Уїтїв і Фелїнгс, 2017 р.; Патель і ін., 2020 р.; Тео і ін., 2020 р.; Ланнон і Качур, 2021.
141. Clinic "MedExpert," Lviv, "Fundamental differences between MRI and CT. Retrieved from: mri-expert.lviv.ua
142. Veterinary Hospital "Fauna Service," Kyiv, Ukraine. Retrieved from: fauna-servis.ua
143. Veterinary Clinic "Zoolux," Kyiv, Ukraine. Retrieved from: zoolux.vet
144. Funke, C., Funke, M., Raab, B., & Grabbe, E. (2001). Fractures of the cervical vertebrae: diagnosis with multi-slice spiral CT. [Article in German]. PMID: 11681081. Retrieved from: PubMed
145. Clinic "Medbud." Kyiv, Ukraine. Retrieved from: diagnost-kt.org.ua
146. Musculoskeletal X-ray - General principles. Viewing principles. Certificate.
147. Ambulance and intensive care for small pets. Flyer.
148. A. S. Gerasymov (January-February 2013). "Computer Tomography in Veterinary Medicine - Method Capabilities." *World of Veterinary Medicine*. No. 1 (12).
149. Daley, J. (2019). Calculate Your Dog's Age With This New, Improved Formula. *Smithsonian Magazine*. Retrieved from: *Smithsonian Magazine*
150. Zam, A., Batista, P., Barbosa, D., Junior, J., Junior, C., Machado, I., Rezende, R. (2011). Comparison of the Torg Index obtained by radiography and Magnetic Resonance in patients with spondylotic cervical myelopathy. *Coluna/Columna*, 11, 66-69. DOI: 10.1590/S1808-18512012000100012.

151. Tina Wang, Jianzhu Ma, Andrew N. Hogan, Samson Fong, Katherine Licon, Brian Tsui, Jason F. Kreisberg, Peter D. Adams, Anne-Ruxandra Carvunis, Danika L. Bannasch, Elaine A. Ostrander, Trey Ideker. (2020). Quantitative Translation of Dog-to-Human Aging by Conserved Remodeling of the DNA Methylome. *Cell Systems*. DOI: 10.1016/j.cels.2020.06.006. Retrieved from: PubMed
152. Christian Yates. (January 6, 2020). How to calculate your dog's real age? Retrieved from: BBC
153. Jordan Fakhoury; Thomas J. Dowling. (April 15, 2023). Cervical Degenerative Disc Disease. Northwell Health Plainview LIJ Orthopedics, Long Island Spine Specialists. Retrieved from: PubMed
154. Michael Broad Cat years to human years – 4 ways to work it out accurately. Posted on January 1, 2022. <https://pictures-of-cats.org/cat-years-to-human-years.html/> <https://www.hillspet.ru/cat-care/routine-care/how-to-calculate-cat-age-by-human-standards-2021>.
155. Wang T, Ma J, Hogan AN, Fong S, Licon K, Tsui B, Kreisberg JF, Adams PD, Carvunis AR, Bannasch DL, Ostrander EA, Ideker T. Quantitative Translation of Dog-to-Human Aging by Conserved Remodeling of the DNA Methylome. *Cell Syst*. 2020 Aug 26;11(2):176-185.e6. doi: 10.1016/j.cels.2020.06.006. Epub 2020 Jul 2. PubMed
156. Bakumenko I. K. (2017). Clinical and Pathogenetic Features and Correction of Vestibular Dysfunction in Degenerative Changes in the Cervical Spine. Kharkiv. Abstract. UDC 616.831-007.17.3.
157. Jordan Fakhoury; Thomas J. Dowling. (April 15, 2023). Cervical Degenerative Disc Disease. Northwell Health Plainview LIJ Orthopedics, Long Island Spine Specialists. PubMed
158. Symptoms and treatment of osteochondrosis in dogs. (May 21, 2023). LovePets. Retrieved from: LovePets https://www.petmd.com/dog/conditions/musculoskeletal/c_dg_osteochondrosis
159. Kawakami M, 1999, 10 Nightingale RW, 1996. Baba H, 1996, 12 Swank ML, 1997 13 Stein J., 1997; Harrison DE, 2002; Watson J. C. 2022.
160. https://www.researchgate.net/publication/8108819_Correlation_between_Magnetic_Resonance_Imaging_and_Radiographic_Measurement_of_Cervical_Spine_in_Cervical_Myelopathic_Patients. *Bull Hosp Jt Dis*. 1996; 55 (2): 61-71.
161. Petac S. M., 2004. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17:505S–511S. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
162. World health report 2001 - Mental health : new understanding, new hope (2001) Geneva: Switzerland : World Health Organization.

163. Чабан, О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? *Український медичний часопис*, 4 (150) – VII/VIII 2022
164. Kenneth E., Miller, Andrew Rasmussen War exposure, daily stressors, and mental health in conflict and post-conflict settings: Bridging the divide between trauma-focused and psychosocial frameworks. *Social Science & Medicine* 70 (2010) 7–16
165. Jawad M., Hone T., Vamos E.P. et al. (2020) Estimating indirect mortality impacts of armed conflict in civilian populations: panel regression analyses of 193 countries, 1990–2017. *BMC Med.*, 18: 266. doi.org/10.1186/s12916-020-01708-5
166. Портал оперативних даних _ <https://data.unhcr.org/en/situations>
167. Вплив війни на психічне здоров'я — колосальний, — Віктор Ляшко//Урядовий портал. <https://www.kmu.gov.ua/news/vpliv-vijni-na-psihichne-zdorovya-kolosalnij-viktor-lyashko>
168. Bryant R.A. (2019) Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*, 18(3): 259–269.
169. Mahmood H.N., Ibrahim H., Goessmann K. et al. (2019) Post-traumatic stress disorder and depression among Syrian refugees residing in the Kurdistan region of Iraq. *Conflict Health*, 13(1): 1.;
170. Kakaje A., Al Zohbi R., Hosam Aldeen O. et al. (2021) Mental disorder and PTSD in Syria during wartime: a nationwide crisis. *BMC Psychiatry* 21: 2. doi.org/10.1186/s12888-020-03002-3.
171. Франкова І., Чабан О., Бурлака О. та ін. (2019) Гендерні особливості стресасоційованих розладів у військовослужбовців в умовах війни в Україні. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 4(3): e0403–04214.
172. Breslau N., Anthony J.C. (2007) Gender differences in the sensitivity to posttraumatic stress disorder: An epidemiological study of urban young adults. *J. Abnorm. Psychol.*, 116(3): 607–611.
173. McLean C.P., Asnaani A., Litz B.T., Hofmann S.G. (2011) Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J. Psychiatr. Res.*, 45(8): 1027–1035.].
174. Figley C.R. Compassion fatigue: Toward a new understanding of the costs of caring. - 1995 - psycnet.apa.org
175. Uygun E. The Relationship Between the Types of Traumatic Events and Well-Being, Post-Traumatic Stress Levels and Gender Differences in Syrian Patients: A Cross-Sectional Controlled Study. *J Immigr Minor Health*. 2021 Dec;23(6):1232-1240. doi: 10.1007/s10903-020-01097-0. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997255.

176. Шварц К. (2023) З початку широкомасштабної війни від 20 до 50 тисяч українців пережили ампутацію – WSJ. UNIAN. 02.08. URL: <https://www.unian.ua/war/viyna-v-ukrajini-vid-20-do-50-tisyach-ukrajinciv-perezhili-amputaciyu-wsj-12348438.html>
177. Pancevski Bojan (2023) In Ukraine, Amputations Already Evoke Scale of World War I. The Wall Street Journal. Aug. 1. URL: https://www.wsj.com/amp/articles/in-ukraine-a-surge-in-amputations-reveals-the-human-cost-of-russias-war-d0bca320?mod=latest_headlines
178. Андрейко В. (2023) Скільки маленьких українців втратили кінцівки через війну: статистика ампутацій від МОЗ. 2 червня. Факти ЗДОРОВ'Я. URL: <https://health.fakty.com.ua/ua/dity/skilky-malenkyh-ukrayincziv-vtratyly-kinczivku-cherez-vijnu-statystyka-amputaczij-vid-moz/>
179. Манойленко Т.С., Дорохіна А.М., Циж О.В., Ревенько І.Л. та ін. (2019) Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня: посібник. Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска». Київ.
180. Khmiliar O., Krasnov V., Piankivska L., Handzilevska H., Osodlo V. (2020) Servicemen in the Phantom Pain «Captivity»: Associative-Narrative Analysis of the Problem. Военнослужащий в «плёну» фантомной боли: ассоциативно-нарративный анализ проблемы. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. Vol. 11, № 3. P. 632–744. doi:10.34883/PI.2020.11.3.019. UDC 159.95.018.2 (355.233). URL: <https://psihea.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-11-n-3>
181. Ochs S. (2004) A History of Nerve Functions: from Animal Spirits to Molecular Mechanisms. Cambridge : Cambridge University Press. pp. 63–107.
182. Wagner D. N. (2016) Body, Mind and Spirits: the Physiology of Sexuality in the Culture of Sensibility. *Journal for Eighteenth-Century Studies*. 39:3:337, DOI: <https://doi.org/10.1111/1754-0208.12336>
183. Skuse Al. (2021) Surgery and Selfhood in Early Modern England. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
184. De Preester H. and M. Tsakiris (2009) 'Body Extension versus Body Incorporation: Is there a Need for a Body Model?', *Phenomenology and the Cognitive Sciences* 8: 307–19.
185. Sobchack V. (2010) Living a «Phantom Limb»: On the Phenomenology of Bodily Integrity. *Body & Society*, 16(3), 51–67. DOI:<https://doi.org/10.1177/1357034X10373407>. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1357034X10373407>
186. Flahaut M., Laurent N.L., Michetti M., et al. (2018) Patient care for postamputation pain and the complexity of therapies: living experiences. *Pain Manag.* 8(6):441–453. DOI: <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0033>

187. Schley M.T., Wilms P., Toepfner S., et al. (2008) Painful and Nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. *J Trauma*. 65(4):858–864. DOI: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31812eed9e>
188. Sherman R.A. (1997). *Phantom pain*. New York: Plenum Press.
189. Melzack R., Israel R., Lacroix R., Schultz G. (1997). Phantomlimbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain* 120, 1603–1620.
190. Desmond D., and MacLachlan M. (2002). Psychological issues in prosthetic and orthotic practice: a 25 year review of psychology in prosthetics and orthotics international. *Prosthetics Orthot. Int.* 26, 182–188. DOI:10.1080/03093640208726646.
191. Simmel M.L. (1966) Developmental Aspects of the Body Scheme, *Child Developm.* 37, 83–95.
192. Tamar R. Makin, Jan Scholz, Nicola Filippini, David Henderson Slater, Heidi Johansen-Berg (2013) Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nature Communication*. 4, 1–8, DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms2571>.
193. Flor H., Elbert T., Knecht S., et al. (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 375(6531):482–484. DOI: <https://doi.org/10.1038/375482a0>.
194. Sharon R. Weeks, Victoria C. Anderson-Barnes, Jack W. Tsao (2010) Phantom Limb Pain, Theories and Therapies., *Neurologist* 16(5), 277–286, DOI: <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181edf128>.
195. Gentili M.E., Verton C., Kinirons B., et al. (2002) Clinical perception of phantom limb sensation in patients with brachial plexus block. *Eur J Anaesthesiol.* 19:105–108, DOI: <https://doi.org/10.1017/s0265021502000182>
196. Bushnell M. C., Ceko M., Low L. A. (2013) Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 14, no. 7, 502–511.
197. Roşca A.C., Baciuc C.C., Burtăverde V., Mateizer A. (2021, 26 May) Psychological Consequences in Patients With Amputation of a Limb. An Interpretative-Phenomenological Analysis. *Front. Psychol., Sec. Psychology for Clinical Settings*. Vol.12–2021 DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.537493>.
198. Carroll K., Edelstein J.E. (2006) *Prosthetics and patient management: a comprehensive clinical approach*. Thorofare (NJ): Slack Inc.
199. Perkins Z.B., De’Ath H.D., Sharp G., Tai N.R. (2012) Factors affecting outcome after traumatic limb amputation. *Br J Surg.* 99(Suppl 1):75–86.

200. Fuchs X., Flor H., Bekrater-Bodmann R. (2018) Psychological Factors Associated with Phantom Limb Pain: a Review of Recent Findings. *Pain Res Manag.* 2018:5080123.
201. Fitzpatrick M.C. (1999) The psychologic assessment and psychosocial recovery of the patient with an amputation. *Clin Orthop Relat Res.* (361):98–107.
202. Horgan O., MacLachlan M. (2004) Psychosocial adjustment to lower-limb amputation: a review. *Disabil Rehabil.* 26:837–50.
203. Singh R., Ripley D., Pentland B., Todd I., Hunter J., Hutton L., et al. (2009) Depression and anxiety symptoms after lower limb amputation: the rise and fall. *Clin Rehabil.* 23:281–6.
204. Beck A.T., Emery G., and Greenberg R.L. (2005) anxiety disorders and Phobias: a Cognitive Perspective. New York, NY, US: Basic Books.
205. Breslau N. (2001) The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem? *J Clin Psychiatry.* 62(Suppl 17):16–22.
206. Opalic P., Lesic A. (2002) Investigation of psychopathological state of patients depending on specific clinical characteristics of physical trauma. *Panminerva Med* 44:11–7.
207. Jo S.H., Kang S.H., Seo W.S., Koo B.H., Kim H.G., Yun S.H. (2021) Psychiatric understanding and treatment of patients with amputations. *J Yeungnam Med Sci.* 38(3):194–201.
208. Arena J.G., Sherman R.A., Bruno G.M., Smith J.D. (1990) The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlational data from six month pain logs. *J Psychosom.* 34(1):71–77. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(90\)90009-s](https://doi.org/10.1016/0022-3999(90)90009-s).
209. Sherman R.A. (1989). Stump and phantom limb pain. *Neurologic Clinic*, 7(2), 249–64.
210. Boomgaardt J., Dastan K., Chan T., Shilling A., Abd-Elsayed A., Kohan L. (2022) An Algorithm Approach to Phantom Limb Pain. *J Pain Res.* 15:3349-3367 DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S355278>.
211. Whyte Anne S., Niven Catherine A. (2001) Psychological Distress in Amputees with Phantom Limb Pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* Vol. 22 No. 5 November, P. 938–946. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00352-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00352-9)
212. Beck A.T., Emery G., and Greenberg R.L. (2005). *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective.* New York, NY, US: Basic Books.
213. Suckow B.D., Goodney P.P., Nolan B.W., Veeraswamy R.K., Gallagher P., Cronenwett J.L., et al. (2015) Domains that determine quality of life in vascular amputees. *Ann Vasc Surg.* 29(4):722–30.

214. Aternali A., Katz J. (2019) Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Research*. 8:1–11.
215. Dougherty P.J. (2003) Long-term follow-up of unilateral transfemoral amputees from the Vietnam war. *J Trauma*. 54:718–23.
216. Левада О.А. (2011) Нейропсихологія болю. *НейроNEWS*. 8(35). URL: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2011/8%2835%29/article-569/neypsihologiya-bolyu#gsc.tab=0>
217. В. Остапович, Л. П'янківська, О. Давидова, Ю. Бойко-Бузиль (2023). Психологічні технології надання допомоги працівникам поліції після їх перебування в екстремальних ситуаціях. Київ: «Видавництво Людмила».
218. MacIver K., Lloyd D.M., Kelly S., Roberts N., Nurmikko T. (2008) Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*. 131, pp. 2181-2191 DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awn124>
219. Kabat-Zinn J. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*. 4:33–47.
220. Brunelli S., Morone G., Iosa M., Ciotti C., De Giorgi R., Foti C., et al. (2015) Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 96(2):181–7.
221. КПТ є невід'ємною частиною сучасної, цілісної, ефективної моделі турботи про психічне здоров'я. Український інститут КПТ. URL: <https://i-cbt.org.ua/pro-kpt/>
222. Limakatso K. and Parker R. (2021) Treatment Recommendations for Phantom Limb Pain in People with Amputations: An Expert Consensus Delphi Study. *PM&R*, 13: 1216-1226. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmjr.12556>
223. McGinn L.K. (2000) Cognitive behavioral therapy of depression: theory, treatment, and empirical status. *Am J Psychother*. 54:257–62.
224. П'янківська Л.В. (2022) Сутність і механізм дії психотерапевтичного методу EMDR. Особистість, суспільство, війна: тези доп. учасників міжнар. психол. форуму (м. Харків, Україна, 15 квіт. 2022 р.) / МВС України, Харків. нац. ун-т внутр. справ, Нац. поліція України та ін. Харків: ХНУВС. С. 101–105.
225. Fuchs X., Bekrater-Bodmann R., Flor H. (2015) Phantom pain: the role of maladaptive plasticity and emotional and cognitive variables. In: Pickering G., Gibson S., editors. *Pain, Emotion and Cognition*. Berlin, Germany: Springer International Publishing. pp. 189–207.
226. Schneider J., Hofmann A., Rost C., Shapiro F. (2008) EMDR in the treatment of chronic phantom limb pain. *Pain Med*. 9(1):76–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00299.x>

227. Рой І.В., Катюкова Л.Д., Борзих Н.О. (2019) Особливості реабілітації при фантомних болях у постраждалих з ампутованою нижньою кінцівкою в ранньому післяопераційному періоді. Збірник наукових праць XVII І з'їзду ортопедів -травматологів України. Івано-Франківськ, 9–11 жовтня. С. 144.
228. Joon, P. et al.. Drug Repurposing: An Advance Way to Traditional Drug Discovery. In: Sobti, R.C., Lal, S.K., Goyal, R.K. (eds) Drug Repurposing for Emerging Infectious Diseases and Cancer. Springer, Singapore. 2023.
229. Rudrapal, Mithun, Shubham J. Khairnar, and Anil G. Jadhav. 2020. 'Drug Repurposing (DR): An Emerging Approach in Drug Discovery'. Drug Repurposing - Hypothesis, Molecular Aspects and Therapeutic Applications. IntechOpen.
230. Alan Talevi & Carolina L. Bellera Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics, Expert Opinion on Drug Discovery, 2020, 15, 397-401.
231. Jain H, Bhat AR, Dalvi H, Godugu C, Singh SB, Srivastava S. Repurposing approved therapeutics for new indication: Addressing unmet needs in psoriasis treatment. Curr Res Pharmacol Drug Discov. 2021, 9, 100041.
232. Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. Drug Discov Today. 2019, 24, 2076-2085.
233. Kiriiri, G.K., Njogu, P.M. & Mwangi, A.N. Exploring different approaches to improve the success of drug discovery and development projects: a review. Futur J Pharm Sci., 2020, 6, 27.
234. Khataniar, A.; Pathak, U.; Rajkhowa, S.; Jha, A.N. A Comprehensive Review of Drug Repurposing Strategies against Known Drug Targets of COVID-19. COVID 2022, 2, 148-167.
235. Yang F, Zhang Q, Ji X, Zhang Y, Li W, Peng S, Xue F. Machine Learning Applications in Drug Repurposing. Interdiscip Sci. 2022, 14, 15-21.
236. Usha T, Middha SK, Kukanur AA, Shravani RV, Anupama MN, Harshitha N, Rahamath A, Kukanuri SA, Goyal AK. Drug Repurposing Approaches: Existing Leads for Novel Threats And Drug Targets. Curr Protein Pept Sci. 2020, 21.
237. Prasannanjaneyulu V, Nene S, Jain H, Nooreen R, Otavi S, Chitlangya P, Srivastava S. Old drugs, new tricks: Emerging role of drug repurposing in the management of atopic dermatitis. Cytokine Growth Factor Rev. 2022, 65, 12-26.
238. Zhan P, Yu B, Ouyang L. Drug repurposing: An effective strategy to accelerate contemporary drug discovery. Drug Discov Today. 2022, 27, 1785-1788.
239. Brandão, L. B. S., Veiga, D. A. S. da., Maravilha Dantas e Sousa Almeida, H., Oliveira, I. de S., & Ferreira, S. B. Progress and Understandings in the Pharmacological Repositioning Scenario. European Journal of Medical and Health Sciences, 2023, 5(1), 28–31.

240. Ye H, Wei J, Tang K, Feuers R, Hong H. Drug Repositioning Through Network Pharmacology. *Curr Top Med Chem*. 2016, 16, 3646-3656.
241. Sun G, Dong D, Dong Z, Zhang Q, Fang H, Wang C, Zhang S, Wu S, Dong Y, Wan Y. Drug repositioning: A bibliometric analysis. *Front Pharmacol*. 2022, 26, 974849.
242. Baker NC, Ekins S, Williams AJ, Tropsha A. A bibliometric review of drug repurposing. *Drug Discov Today*. 2018, 23, 661-672.
243. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol*. 2020, 72, 1145-1151.
244. Quirke VM. Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. *Front Pharmacol*. 2017, 12, 620.
245. Thangaraju P, Tanguturi Yella SS, Lingareddygar SSR, Krishna Sasanka KSBS. Repurposing Thalidomide, its Analogue and Apremilast for Possible Antiviral in Situation of Severe COVID Cytokine Syndrome. *Infect Disord Drug Targets*. 2022, 22, 84-94.
246. Polamreddy P, Gattu N. The drug repurposing landscape from 2012 to 2017: evolution, challenges, and possible solutions. *Drug Discov Today*. 2019, 24, 789-795.
247. Saengboonmee C, Sanlung T, Wongkham S. Repurposing Metformin for Cancer Treatment: A Great Challenge of a Promising Drug. *Anticancer Res*. 2021, 41, 5913-5918.
248. Trivedi, J.; Mohan, M.; Byraredy, S.N. Drug Repurposing Approaches to Combating Viral Infections. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 3777.
249. Martinez GP, Zabaleta ME, Di Giulio C, Charris JE, Mijares MR. The Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Immune Regulation and Diseases. *Curr Pharm Des*. 2020, 26, 4467-4485.
250. Marin S, Martin Val A, Bosch Peligero M, Rodríguez-Bernuz C, Pérez-Ricart A, Vilaró Jaques L, Paredes R, Roca J, Quiñones C. Safety of Short-Term Treatments with Oral Chloroquine and Hydroxychloroquine in Patients with and without COVID-19: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022, 21, 15, 634.
251. Kurien G, Jamil RT, Preuss CV. Dapsone. [Updated 2023 Mar 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/>
252. Di Cesare, F.; Negro, V.; Ravasio, G.; Villa, R.; Draghi, S.; Cagnardi, P. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses. *Animals* 2023, 13, 2045.
253. Lu S, Nasrallah HA. The use of memantine in neuropsychiatric disorders: An overview. *Ann Clin Psychiatry*. 2018, 30, 234-248.

254. Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, Los LD, Rosik J, Machaj F, Sławiński H, Jankowska K, Urańska E. Aspirin and its pleiotropic application. *Eur J Pharmacol.* 2020, 5, 866, 172762.
255. Aktuglu-Zeybek AC, Zubarioglu T. Nitisinone: a review. *Orphan Drugs: Research and Reviews.* 2017, 7, 25-35.
256. Dhanoa R K, Selvaraj R, Shoukrie S I, et al. Eculizumab's Unintentional Mayhem: A Systematic Review. *Cureus* 2022, 14, e25640.
257. Ayala, I.N.; Aziz, S.; Argudo, J.M.; Yopez, M.; Camacho, M.; Ojeda, D.; Aguirre, A.S.; Oña, S.; Andrade, A.F.; Vasudhar, A.; et al. Use of Riluzole for the Treatment of Hereditary Ataxias: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022, 12, 1040.
258. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011, 28, 364, 1595-606.
259. Nabi, Z., Stansfeld, J., Plöderl, M., Wood, L., & Moncrieff, J. Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2022, 31, E65.
260. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2014, 25, 8, 827-38.
261. Verbeek W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, Kramers C. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, 2, 10, CD009504.
262. Koźmiński P, Halik PK, Chesori R, Gniazdowska E. Overview of Dual-Acting Drug Methotrexate in Different Neurological Diseases, Autoimmune Pathologies and Cancers. *Int J Mol Sci.* 2020, 14, 21, 3483.
263. Smolen, J.S., Emery, P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res Ther* 13 (Suppl 1), S2 (2011). Available from: <https://doi.org/10.1186/1478-6354-13-S1-S2>
264. Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr.* 2016, 39, 131-134.
265. Meyer V, Beissert S. Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012, 32, 295-307, vii-viii.
266. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018, 16, 320, 1548-1559.
267. Kemp JP. Exercise-induced bronchoconstriction: The effects of montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *Ther Clin Risk Manag.* 2009, 5, 923-33.

268. Lin S, Li X, Xie B, Yue W, Yao X, Lin M. Ipratropium bromide and noninvasive ventilation treatment for COPD. *Am J Transl Res.* 2022, 15, 14, 3319-3326.
269. Brogden, R.N., Pinder, R.M., Sawyer, P.R. et al. Beclomethasone Dipropionate: II: Allergic Rhinitis and Other Conditions. *Drugs* 1975, 10, 211–217.
270. Naltrexone/bupropion for obesity. *Drug Ther Bull.* 2017, 55, 126-129.
271. Wang Z, Du H, Zhao Y, Ren Y, Ma C, Chen H, Li M, Tian J, Xue C, Long G, Xu M, Jiang Y. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023, 29, 14, 1111430.
272. Polizzi, A., Santonocito, S., Lo Giudice, A., Alibrandi, A., De Pasquale, R., & Isola, G. Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*, 2023, 29, 755– 763.
273. Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant.* 2012, 2012, 230386.
274. Griddine A, Bush JS. Ondansetron. [Updated 2023 Feb 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499839/>
275. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC. Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs.* 1983, 25, 451-94.
276. López-Sanromán A, Clofent J, Garcia-Planella E, Menchén L, Nos P, Rodríguez-Lago I, Domènech E. Reviewing the therapeutic role of budesonide in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018, 41, 458-471.
277. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020, 258, 503-511.
278. Bakthavatchalam M, Lai FHP, Rong SS, Ng DS, Brelen ME. Treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2018, 63, 329-339.
279. C. Glenn Begley et al., Drug repurposing: Misconceptions, challenges, and opportunities for academic researchers. *Sci. Transl. Med.* 2021, 13, eabd5524.
280. Агаджанян Н. А., Ветчинкина К. Т. Учебный процесс и здоровье студентов. Современная высшая школа. 1986. № 1. С. 103-110.
281. Анджелян Б. О. Физиолого-гигиенические вопросы адаптации учащихся к школе и вузу. Гигиена и санитария. 1997. № 10. С. 81-82
282. Медведев В. И., Марьянович А. Т. Компоненты адаптационного процесса. Л., 1984. 122 с.

283. Мороз В. М., Макаров С. Ю., Серебреннікова О. А., Сергета І. В. Навчальний стрес та психофізіологічні критерії оцінки адаптаційних можливостей організму студентів закладів вищої медичної освіти. Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 184 с.
284. Мороз В. М., Серебреннікова О. А., Сергета І. В., Стоян Н. В. Психофізіологічні та психогігієнічні основи ефективного використання здоров’язберігаючих технологій у закладах вищої освіти Вінниця: ТОВ “ТВОРИ”, 2021. 208 с.
285. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М.: Наука, 1979. 454 с.
286. Воложин А. Н., Субботин Ю. К. Адаптация и компенсация - универсальный биологический механизм приспособления. М.: Медицина 1987. С. 171-176.
287. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 190 с.
288. Сергета І. В., Браткова О. Ю., Серебреннікова О. А. Наукове обґрунтування гігієнічних принципів профілактики розвитку донозологічних зрушень у стані психічного здоров’я учнів сучасних закладів середньої освіти (огляд літератури і власних досліджень). Журнал НАМН України. 2022. Т. 28, № 1. С. 306-326. <http://doi.org/10/37621|JNAMSU-2022-1-2>
289. Сергета І. В., Бардов В. Г., Дреженкова І. Л., Панчук О. Ю. Гігієнічні нормативи рухової активності студентів закладів вищої медичної освіти та шляхи її оптимізації. Вінниця : ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 184 с.
290. Сергета І. В., Панчук О. Ю., Яворовський О. П. Гігієнічна діагностика професійної придатності студентів закладів медичної освіти (на прикладі стоматологічних спеціальностей). Вінниця: ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 348 с.
291. Тимощук О. В., Полька Н. С., Сергета І. В. Наукові основи комплексної гігієнічної оцінки якості життя та адаптаційних можливостей сучасної учнівської і студентської молоді. Вінниця: ТОВ “ТВОРИ”, 2020. 272 с.
292. Aherne D., Farrant, R., Hickey, L. et al. Mindfulness based stress reduction for medical students: optimising student satisfaction and engagement. BMC Medical Education. 2016. Т. 16. № 1. Р. 209. <https://doi.org/10.1186/s12909-016-0728-8>
293. Баевский Р. М. Оценка и классификация уровней здоровья с точки зрения теории адаптации. Вестник АМН СССР. 1989. № 8. С. 73-78.
294. Березин Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988. 269 с.
295. Полька Н. С., Сергета І. В. Актуальні проблеми психогігієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень). Журнал НАМН України. 2012. № 18 (2). С. 223-236.

296. Arnetz B., Blomkvist V. Leadership, mental health, and organizational efficacy in health care organizations. Psychosocial predictors of healthy organizational development based on prospective data from four different organizations *Psychother. Psychosom.* 2007. № 6 (4). P. 242-248. <https://doi.org/10.1159/000101503>
297. Collie R. J., Holliman A. J., Martin A. J. Adaptability, engagement, and academic achievement at university. *Educ. Psychol.* 2017. № 37. P. 632-647. <https://doi.org/10.1080/01443410.2016.1231296>
298. Fekri O., Macarayan E. R., Klazinga N. Assessing the performance of health systems in the WHO European Region: what areas and indicators do Member States use to measure? World Health Organization. Regional Office for Europe. Summary report. 2018. 38 p.
299. Baieva O.V., Cheban V.I. Basics of insurance medicine. - Chernivtsi, Publishing House of Bukovyna Medical University, - 2019.-274 p.
300. Quality improvement in primary health care: a practical guide/ by Assaf F. Al-Assaf, Mubashar Sheikh. [editors] p. (WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series; 26 applications.emro.who.int/dsaf/dsa231.pdf
301. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 1, 2011 No. 454 "On approval of the Concept of quality management of medical care in the field of health care in Ukraine" [Electronic resource]. - Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0454282-11#Text>
302. Viera Wardhan, Adi Utarini, Jitse Pieter van Dijk, Doeke Post, Johan Willem Groothoff Determinants of quality management systems implementation in hospitals\\ *Health Policy.*-Volume 89, Issue 3, March 2009, Pp. 239-251
303. J.D. Lurie An approach to hospital quality improvement// *Medical Clinic of North American* (2002)
304. S.C.K. Lee et al. Assessing the factors influencing continuous quality improvement implementation: experience in Korean hospitals// *International Journal for Quality in Health care* (2002)
305. van den Heuvel J., Koning L., Bogers A. J., Berg M., van Dijen M. E. An ISO 9001 quality management system in a hospital: bureaucracy or just benefits? *Int. J. Health Care Qual. Assur. Inc. Leadersh. Health Serv.* 2005. Vol. 18, No 4–5. P. 361–369.
306. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 16, 2011 No. 597 "On the approval of the Industry Standardization Program of medical care for the period up to 2020"[Electronic resource]. - Access mode: https://zakononline.com.ua/documents/show/31483___486275

307. Baieva O.V. Implementation of the system of state regulation of the quality of medical care during the formation of the rule of law/ O.V. Baieva, B.R. Lyasota// Problems of modernization of Ukraine. Scientific journal. Issue 2. - Kyiv: "Publishing house "Personal", 2016.- P. 58-61
308. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 14, 2011 No. 142 "Standards for the accreditation of health care institutions" [Electronic resource]. - Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0680-11>
309. Busse R., Panteli D., Quentin W. An introduction to healthcare quality: defining and explaining its role in health systems. Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies, 2019. Vol. 53. P. 1.
310. Principles for Best Practice in Clinical Audit. National Institute for Clinical Excellence. 2002 [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.nice.org.uk/media/796/23/BestPracticeClinicalAudit.pdf>
311. Rose N, Pang DSJ. A practical guide to implementing clinical audit. Can Vet J. 2021 Feb;62(2):145-152. PMID: 33542553; PMCID: PMC7808188.